

10/521565

DTG9 Rec'd PCT/PTO 19 JAN 2005

DOCKET NO.: 264750US0PCT

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Futoshi SHIGA, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP03/09332

INTERNATIONAL FILING DATE: July 23, 2003

FOR: 4-SUBSTITUTED ARYL-5-HYDROXYISOQUINOLINONE DERIVATIVE

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119**  
**AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Commissioner for Patents  
Alexandria, Virginia 22313

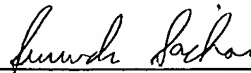
Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Japan	2002-214673	24 July 2002

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP03/09332.

Respectfully submitted,  
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon  
Attorney of Record  
Registration No. 24,618  
Surinder Sachar  
Registration No. 34,423

Customer Number

**22850**

(703) 413-3000  
Fax No. (703) 413-2220  
(OSMMN 08/03)

T/JP03/09332

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

23.07.03

REC'D 12 SEP 2003

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年 7月24日

出願番号  
Application Number: 特願2002-214673  
[ST. 10/C]: [JP2002-214673]

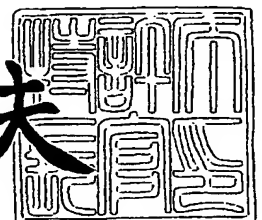
出願人  
Applicant(s): 杏林製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 8月28日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願  
【整理番号】 KP6276  
【提出日】 平成14年 7月24日  
【あて先】 特許庁長官 及川 耕造 殿  
【発明者】  
    【住所又は居所】 栃木県小山市城東2-4-18-301  
    【氏名】 志賀 太  
【発明者】  
    【住所又は居所】 栃木県下都賀郡野木町友沼5932 A-107  
    【氏名】 神田 貴博  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県古河市大手町7-8  
    【氏名】 木村 哲也  
【発明者】  
    【住所又は居所】 埼玉県加須市久下6-4-14  
    【氏名】 高野 安雄  
【発明者】  
    【住所又は居所】 埼玉県さいたま市常盤2-1-8-705  
    【氏名】 石山 順一  
【発明者】  
    【住所又は居所】 栃木県下都賀郡野木町友沼6418-16  
    【氏名】 河合 智之  
【発明者】  
    【住所又は居所】 栃木県下都賀郡野木町野渡64-7-105  
    【氏名】 安楽 剛  
【発明者】  
    【住所又は居所】 栃木県宇都宮市二荒町5-8  
    【氏名】 石川 紅美

## 【特許出願人】

【識別番号】 000001395

【氏名又は名称】 杏林製薬株式会社

【代表者】 荻原 郁夫

## 【代理人】

【識別番号】 100063484

【弁理士】

【氏名又は名称】 箕浦 清

【電話番号】 03-5215-2148

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 000228

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9704244

【ブルーフの要否】 要

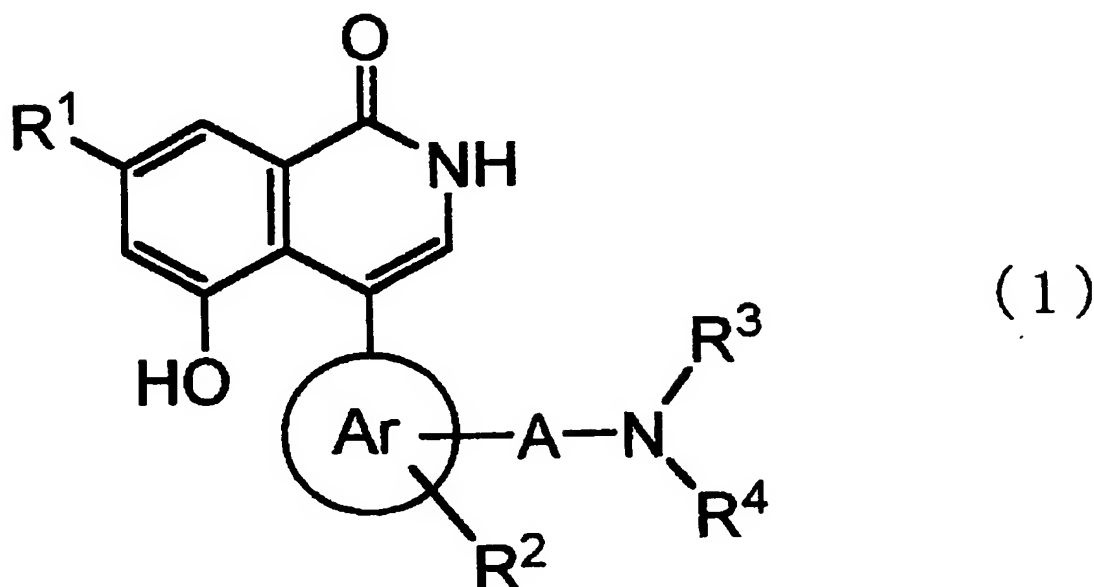


【書類名】 明細書

【発明の名称】 4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (1)



[式中、環Arはフェニル基、ナフチル基、5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表し、

R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子を表し、

R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい環状アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキルオキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表し、

AはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルケニレンを表し、

R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、または一般式

(2)



(式中、 $Q^1$ は $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表し、

$R^5$ は水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基を表す)を表し

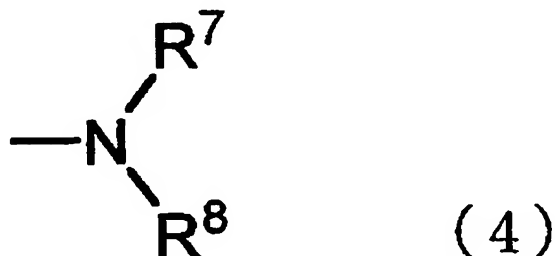
、

$R^4$ はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環、または一般式(3)



(式中、 $Q^2$ は $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表し、

$R^6$ は水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよい環状アルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環、または一般式(4)

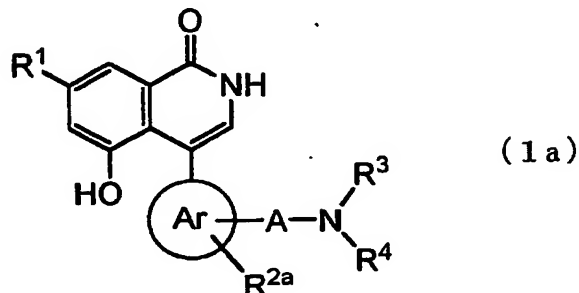


(式中、 $R^7$ 、 $R^8$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表すか、あるいは $R^7$ と $R^8$ とでともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およ

びその縮合環を表す)を表し、

あるいは、 $R^3$ と $R^4$ とでともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を形成する]で表される4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩。

【請求項2】 一般式 (1a)



[式中、環Arはフェニル基、ナフチル基、5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表し、

$R^1$ は水素原子、ハロゲン原子を表し、

$R^{2a}$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基を表し、

Aは $C_1 \sim C_4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_4$ アルケニレンを表し、

$R^3$ は水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、または一般式 (2)



(式中、 $Q^1$ は $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表し、

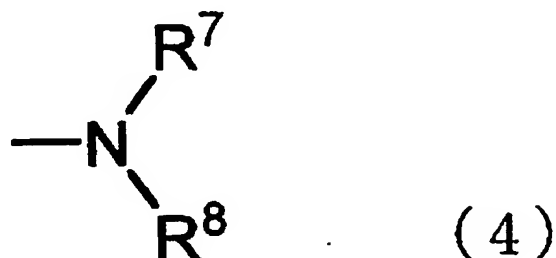
$R^5$ は水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基を表す)を表し、

$R^4$ はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチ

ル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環、または一般式(3)



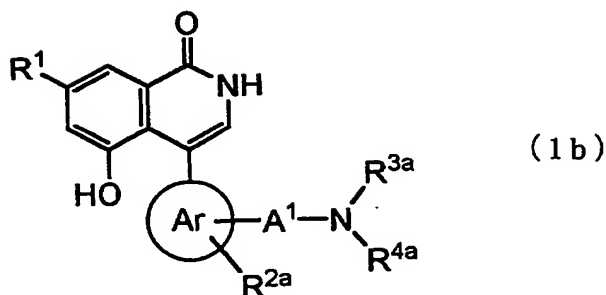
(式中、 $Q^2$ は $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表し、 $R^6$ は水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよい環状アルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環、または一般式(4)



(式中、 $R^7$ 、 $R^8$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表すか、あるいは $R^7$ と $R^8$ とでともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す)を表し、

あるいは、 $R^3$ と $R^4$ とでともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を形成する]で表される請求項1記載の4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩。

## 【請求項3】 一般式 (1b)



[式中、環Arはフェニル基、ナフチル基、5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表し、

R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子を表し、

R<sup>2a</sup>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基を表し、

A<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキレンを表し、

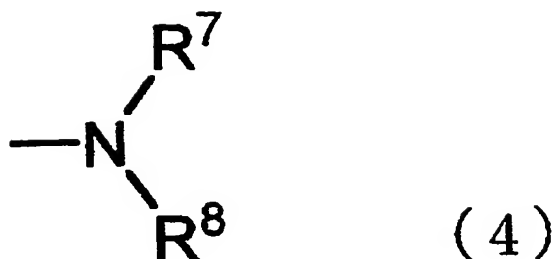
R<sup>3a</sup>は水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基を表し、

R<sup>4a</sup>はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、または一般式(3)



(式中、Q<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキレンを表し、

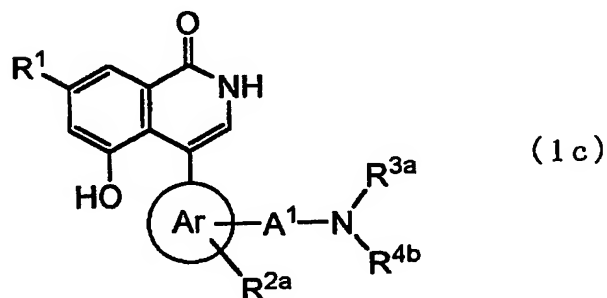
R<sup>6</sup>は水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよい環状アルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環、または一般式(4)



(式中、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表すか、あるいは $\text{R}^7$ と $\text{R}^8$ とでともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す)を表し、

あるいは、 $\text{R}^{3a}$ と $\text{R}^{4a}$ とでともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を形成する]で表される請求項1記載の4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩。

【請求項4】 一般式 (1c)



[式中、環Arはフェニル基、ナフチル基、5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表し、

$\text{R}^1$ は水素原子、ハロゲン原子を表し、

$\text{R}^{2a}$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基を表し、

$\text{A}^1$ は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレンを表し、

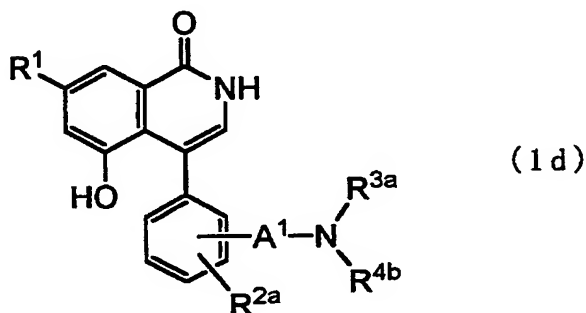
$\text{R}^{3a}$ は水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基を表し、

$\text{R}^{4b}$ はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、または一般式(3a)



(式中、 $Q^2$ は $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表し、  
 $R^{6a}$ は置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよい環状アルケ  
 ニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、  
 置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す)を表  
 し、  
 あるいは、 $R^{3a}$ と $R^{4b}$ とでともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員  
 の複素環およびその縮合環を形成する]で表される請求項1記載の4-置換アリー  
 ル-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩。

【請求項5】一般式 (1d)



[式中、 $R^1$ は水素原子、ハロゲン原子を表し、  
 $R^{2a}$ は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級  
 アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、ニトロ基、置  
 換基を有してもよいアミノ基を表し、  
 $A^1$ は $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表し、  
 $R^{3a}$ は水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基を表し、  
 $R^{4b}$ はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、または一般式(3a)

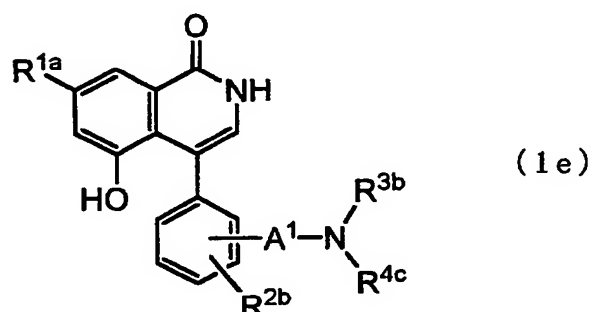


(式中、 $Q^2$ は $C_1 \sim C_4$ アルキレンを表し、

R<sup>6a</sup>は置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよい環状アルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す)を表し、

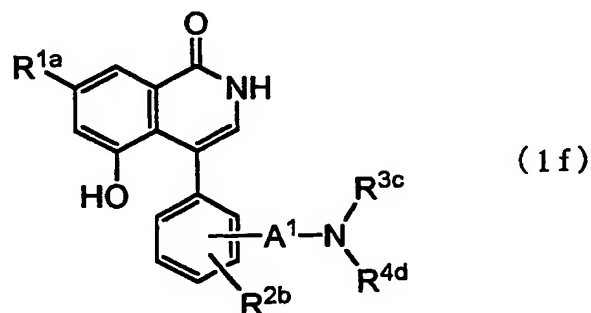
あるいは、R<sup>3a</sup>とR<sup>4b</sup>とでともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を形成する]で表される請求項1記載の4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩。

【請求項6】 一般式 (1e)



[式中、R<sup>1a</sup>は水素原子を表し、  
R<sup>2b</sup>は水素原子を表し、  
A<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキレンを表し、  
R<sup>3b</sup>とR<sup>4c</sup>はともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を形成する]で表される請求項1記載の4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩。

【請求項7】 一般式 (1f)



[式中、R<sup>1a</sup>は水素原子を表し、  
R<sup>2b</sup>は水素原子を表し、

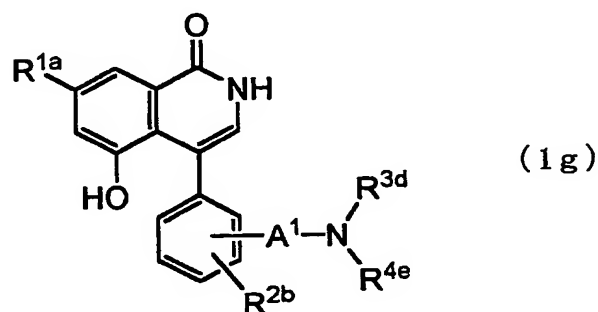


A<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレンを表し、

R<sup>3c</sup>はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基を表し、

R<sup>4d</sup>はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基を表す] で表される請求項1記載の4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩。

【請求項8】 一般式 (1g)



[式中、R<sup>1a</sup>は水素原子を表し、

R<sup>2b</sup>は水素原子を表し、

A<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレンを表し、

R<sup>3d</sup>は水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基を表し、

R<sup>4c</sup>は一般式(3a)



(式中、Q<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレンを表し、

R<sup>6a</sup>は置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよい環状アルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す] で表される請求項1記載の4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩。

【請求項9】 前記一般式(1) で表される化合物が1,2-ジヒドロ-4-[4-(ジメチルアミノメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン、1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[(N-メチルベンジルアミノ)メチル]フェニル]-1-オ

キソイソキノリン、1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[(N-メチル-2-フェニルエチルアミノ)メチル]フェニル]-1-オキソイソキノリン、1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[(N-メチル-3-フェニルプロピルアミノ)メチル]フェニル]-1-オキソイソキノリン、1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[(N-メチルシクロヘキシルメチルアミノ)メチル]フェニル]-1-オキソイソキノリン、1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソ-4-[4-[(ピロリジン-1-イル)メチル]フェニル]イソキノリンおよび1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソ-4-[4-[(4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)メチル]フェニル]イソキノリンである請求項1記載の化合物。

【請求項10】 請求項1から9のいずれか1項に記載の4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とするポリ(ADP-リボース)合成酵素阻害剤。

【請求項11】 請求項1から9のいずれか1項に記載の4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とする医薬。

【請求項12】 請求項1から9のいずれか1項に記載の4-置換-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とする、虚血性疾患（脳梗塞、心筋梗塞、急性腎不全等）の予防および／または治療剤。

【請求項13】 請求項1から9のいずれか1項に記載の4-置換-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とする、炎症性疾患（炎症性腸疾患、多発性脳硬化症、関節炎、慢性関節リュウマチ等）の予防および／または治療剤。

【請求項14】 請求項1から9のいずれか1項に記載の4-置換-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とする、神経変性疾患（アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病等）の予防および／または治療剤。

【請求項15】 請求項1から9のいずれか1項に記載の4-置換-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩の一種以上を有効成分

として含有することを特徴とする、糖尿病およびその合併症の予防および／または治療剤。

【請求項16】 請求項1から9のいずれか1項に記載の4-置換-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とする、頭部外傷の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩およびこれらを有効成分として含有するポリ（ADP-リボース）合成酵素阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

ポリ（ADP-リボース）合成酵素（poly（ADP-ribose）polymerase；以下、「PARP」と略す。別名：poly（ADP-ribose）synthetase）は、核内DNA機能調節タンパク質であり、DNAの損傷を認識することで活性化を受け、細胞内必須構成要素であるNAD（nicotinamide adenine dinucleotide）を酵素基質として、ポリ（ADP-リボース）をDNA-ポリメラーゼ等のアクセプタータンパク質に逐次転移させる酵素である。従って、PARPの過剰な活性化は、電子伝達系に必須なNADの枯渇に基づく細胞内エネルギー生産能の低下を惹起し、細胞死を招くと考えられている（C. Szabo, Free Radic. Biol. Med., 21, 855(1996)）。また、PARPがインターロイキン-1 $\beta$ 変換酵素様プロテアーゼファミリーの一つであるカスパーゼ-3の基質となって限定分解されることから、アポトーシス関連酵素としても注目を集めている。

【0003】

更に、PARP-ノックアウトマウスを用いた実験で、このノックアウトマウスの脳より採取した培養神経細胞が、一酸化窒素およびNMDA（N-methyl-D-aspartate）等の興奮性アミノ酸による障害に対して抵抗性を示すこと、またこのノックアウトマウスは脳虚血による梗塞巣を約80%以上抑制することが報告されている（M. J.L. Eliasson et al., Nature Med., 3, 1089(1997)）。これらのことからPARP

阻害剤は、脳梗塞や神経変性疾患(アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病等)に有効であると考えられている。これ以外にも、糖尿病、心筋梗塞や急性腎不全等の虚血あるいは虚血-再灌流による疾患、敗血症性ショック等の循環器系疾患、慢性関節リュウマチや多発性硬化症といった炎症性疾患にも有効であるとの報告がある(C. Szabo et al., *Trend Pharmacol Sci.*, 19, 287(1998))。またPARP阻害剤は、HIVを含む抗レトロウイルス剤(G. A. Cole et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 180, 504(1991))や抗癌療法の増感剤(C. Arundel-Suto, et al., *Radiat. Res.*, 126, 367(1991); S. Boulton et al., *Br. J. Cancer*, 72, 849(1995))としても有用であることが報告されている。

#### 【0004】

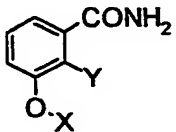
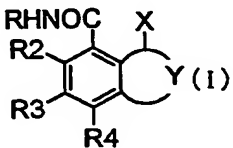
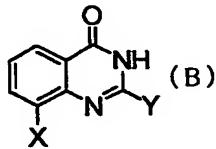
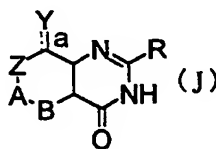
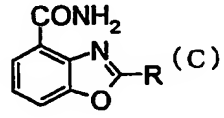
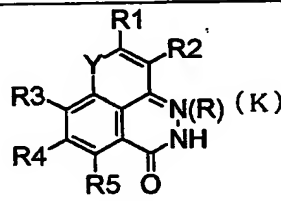
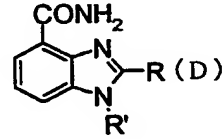
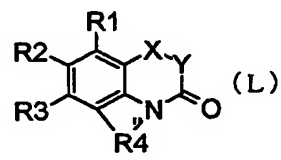
以上のことから、PARP阻害活性を有する化合物は、PARPの過剰な活性化に起因する疾患、例えば、種々の虚血性疾患(脳梗塞、心筋梗塞、急性腎不全等)、炎症性疾患(炎症性腸疾患、多発性脳硬化症、関節炎、慢性関節リュウマチ等)、神経変性疾患(アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病等)、糖尿病、敗血症性ショック、頭部外傷等の予防および／または治療剤として有用であることが期待される。

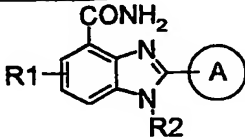
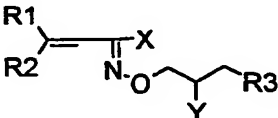
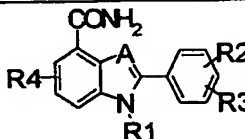
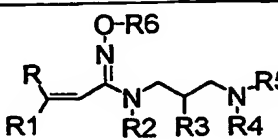
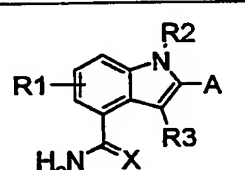
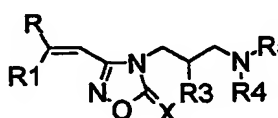
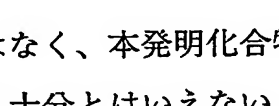
ところで、現在知られているPARP阻害活性を有する化合物としては表1記載の式

(A) ~ (P)

#### 【0005】

【表1】

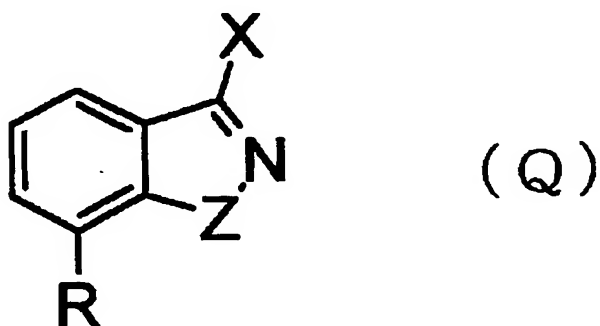
関連特許出願	式	関連特許出願	式
US5756510	 (A)	WO9959973	 (I)
	 (B)	WO0042025	 (J)
	 (C)	JP2001302669	 (K)
WO9704771	 (D)	WO0179206	 (L)

WO0121615	 (E)	WO0014054	 (M)
WO0029384	 (G)	WO0170674	 (N)
WO0185687	 (H)		 (O)
			 (P)

が知られているが、いずれもイソキノリノン誘導体ではなく、本発明化合物とは構造を異にする。また、開示されているPARP阻害活性も十分とはいえない。

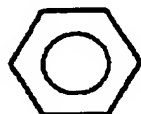
# 【0006】

また、PARP阻害活性を有するイソキノリノン構造を有する化合物としては、特開平2-124874号には式 (Q)



(式中、RはOR<sup>1</sup>、低級アルキル基、NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、COOX<sup>2</sup>、CN、またはCOX<sup>2</sup> (式中R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、ベンジル基、低級アルカノイル基、または(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CHOH)<sub>y</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>A (式中nは1~4の整数を

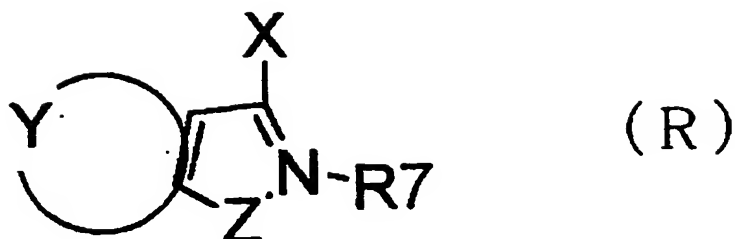
表し、 $y$ は0、または1の整数を表し、 $m$ は0～5の整数を表し、 $A$ は $OR^2$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $N(CH_2CH_3)_2$ 、



または



を表す)を表し、 $R^2$ は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、またはベンジル基を表し、 $X^2$ は低級アルキル基、アリール基、またはアラアルキル基を表す)を表し、 $X$ は独立して、 $OR^1$ 、 $Cl$ ～4のS-アルキル基、または $NR^4R^5$  (式中 $R^4$ および $R^5$ は独立して、水素原子、低級アルキル基、ベンジル基、低級アルカノイル基、または $(CH_2)_n(CHOH)_y(CH_2)_mQ$  (式中 $Q$ は $N(CH_3)_2$ 、または $N(CH_2CH_3)_2$ を表す)を表す)を表し、 $Z$ は $-CHR^2CHR^3-$ 、 $-CR^6=CR^3-$ 、または $-CR^3=N-$  (式中 $R^3$ は水素原子、アルキル基、フェニル基、またはベンジル基を表し、 $R^6$ は水素原子、低級アルキル基、フェニル基、ベンジル基、塩素原子、臭素原子、または $NR^7R^8$  (式中、 $R^7$ および $R^8$ は独立して、水素原子または低級アルキル基を表す)を表す)を表し、 $Z$ が $-CR^3=N-$ である場合、 $Z$ の $N$ は環 $N$ に結合する)で表される化合物が、  
W09911624号には式 (R)



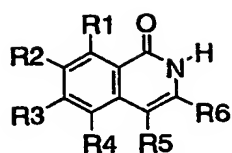
(式中、Xは二重結合の酸素原子、または水酸基を表し、 $R^7$ は水素原子、または低級アルキル基を表し、Yは独立して、5-6員環からなる単環式、二環式または三環式の炭化水素環、または複素環である縮合環を成すのに必要な原子を表し、Zは $-\text{CHR}^2\text{CHR}^3-$  (式中 $R^2$ および $R^3$ は独立して、水素原子、アルキル基、アリール基、またはアラアルキル基を表す)、 $-\text{R}^6\text{C}=\text{CR}^3-$  (式中 $R^3$ および $R^6$ は独立して水素原子、低級アルキル基、アリール基、アラアルキル基、ハロゲン原子、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COOR}^7$ 、または $-\text{NR}^7\text{R}^8$  (式中 $R^8$ は水素原子、または $\text{C}_1$ - $\text{C}_9$ のアルキル基を表す)を表し、 $R^6$ と $R^3$ で独立して、5-6員環の芳香環を構成してもよい)、 $-\text{R}^2\text{C}=\text{N}-$ 、 $-\text{CR}^2(\text{OH})-\text{NR}^7$ 、または $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^7-$ を表す)で表される化合物が知られている。しかしながら、これら特許出願明細書中には本発明化合物の特徴である5位に水酸基を有し、かつ4位にアリール基を有するイソキノリノンは開示されておらず、これらにおいて開示されている化合物のPARP阻害活性も十分とはいえない。

また、表2に記載の式 (S)

【0007】



【表2】



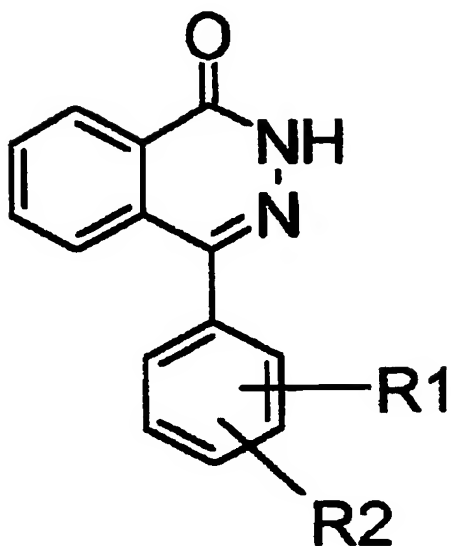
(S)

関連特許出願	R1、R2、R3、R4、R5 および R6
US5516941	R1、R2、R3、R4 および R5 は水素原子、またはニトロソ基を表し、R2 および R4 のどちらかはニトロソ基を表し、R6 は水素原子を表す。
W09218123	R1、R2、R3、R4、R5 および R6 は独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、ハロゲン原子、フェニル基、またはアルキル基、アルコキシ基、水酸基またはハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基を表す。
W09426730	R1、R2、R3、R4 および R5 は独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、ニトロソ基、ニトロ基、ハロゲン原子、(C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> )アルキル基、(C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> )アルコキシ基、(C <sub>3</sub> -C <sub>7</sub> )シクロアルキル基、またはフェニル基を表し、R1、R2、R3、R4 および R5 の内、少なくとも 2 つは水素原子を表し、1 つはニトロ基を表し、R6 は水素原子を表す。
W09622791	R1、R2、R3、R4 および R5 は独立して、水素原子、水酸基、ニトロソ基、ニトロ基、ヨウ素原子、(C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> )アルキル基、(C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> )アルコキシ基、(C <sub>3</sub> -C <sub>7</sub> )シクロアルキル基、またはフェニル基を表し、R1、R2、R3、R4 および R5 の内、少なくとも 2 つは水素原子を表し、1 つはニトロソ基、またはニトロ基を表し、R6 は水素原子を表す。
W09851307	R1、R2、R3、R4 および R5 は独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、またはアルキル基、アルコキシ基、水酸基またはハロゲン原子で置換されてもよいフェノール基を表し、R1、R2、R3、R4 および R5 の内、少なくとも 1 つはアミノ基、ニトロソ基、またはニトロ基を表す。
W09851308	R1、R2、R3、R4 および R5 は独立して、水素原子、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルコキシ基、シクロアルキル基、またはアルキル基、アルコキシ基、水酸基、またはハロゲン原子で置換されてもよいフェノール基を表し、R1、R2、R3、R4 および R5 の内、少なくとも 1 つはアミノ基を表す。

で表される化合物が知られているが、これら特許出願明細書中において開示されているイソキノリノン誘導体は5-ニトロソイソキノリノンのみであり、本発明化合物の特徴である5位に水酸基を有し、かつ4位にアリール基を有するイソキノリノン誘導体に関しては、記載が無い。

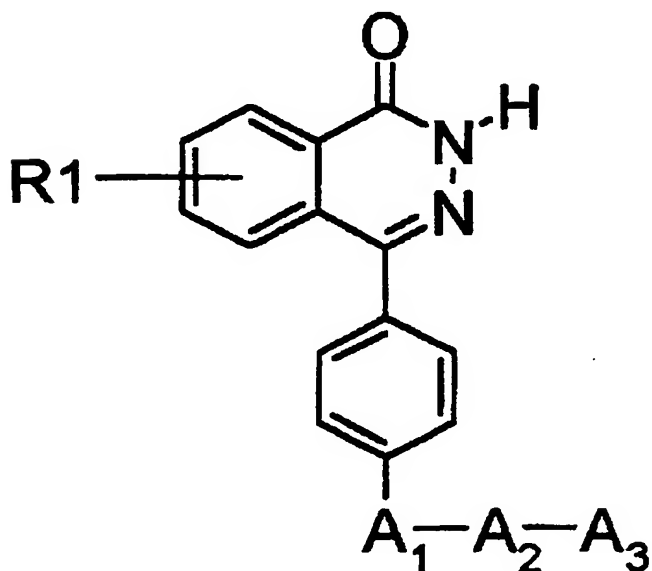
【0008】

更に、PARP阻害活性を有する構造類似化合物としては、W00044726号には式 (T)



(T)

[式中、R1は水酸基またはアミノ基によって置換されたC1~4アルキル基、または-A1-A2-A3 (式中A1は-NR3C(O)-、-NR4C(S)-、-NR5SO2-等を表し、A2はC1~8アルキレン基、C2~8アルケニレン基、Cycl等を表し、A3は水素原子、-NR17R18、Cyc2、-OR19等を表す) を表す] (置換基の説明は一部を抜粋した) で表される化合物が、W00067734号には式 (U) .

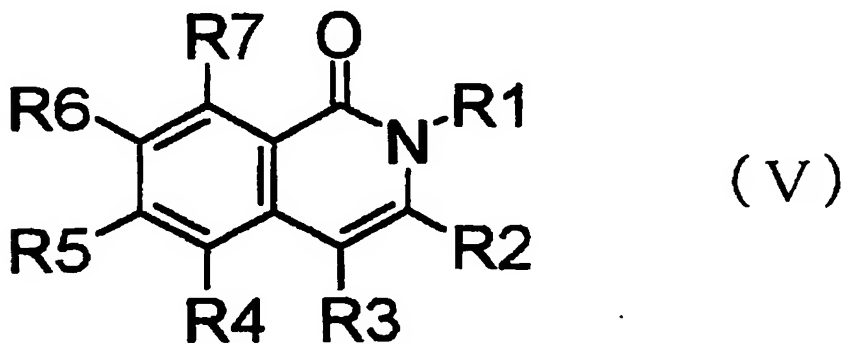


(U)

[式中、R1は水素原子、ハロゲン原子、直鎖および分岐のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル基、水酸基、ニトロ基、CF<sub>3</sub>、CN、NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>、NH-CO-R<sub>13</sub>、またはO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル基（式中R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は独立して、水素原子、またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル基を表し、R<sub>13</sub>は水素原子、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル-フェニル基、またはフェニル基を表す）を表し、A<sub>1</sub>は直鎖または分岐のC<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-アルキレンを表し、A<sub>2</sub>はNR<sub>2</sub>、NR<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-アルキル-、O等を表し、A<sub>3</sub>は置換基を有してもよい5-6員の単環または二環式の芳香環またはヘテロ芳香環を表す]（置換基の説明は一部を抜粋した）で表される化合物が知られているが、これらはいずれもフタラジノン誘導体であり、イソキノリンノン誘導体である本発明化合物とは構造を異にする上、イソキノリノンの5位に相当する部位、すなわちフタラジノンの5位に水酸基を有している化合物は開示されていない。

## 【0009】

また、4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリン誘導体の構造類似化合物としては、US4897391号には抗アレルギー、抗炎症および異常増殖抑制作用を有する化合物として、式 (V)



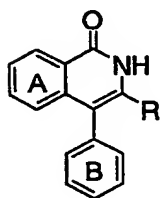
[式中、R1は水素原子、アルキル基、アリールメチル基等を表し、R2は水素原子、アルキル基、アリール基等を表し、R3は水素原子、アルキル基、アリールメチル基、アリール基等を表し、R4およびR6は独立して、水素原子、ハロゲン原子、-OR<sub>8</sub>（式中R<sub>8</sub>は独立して、水素原子、またはアルキル基を表す）等を表し、R4およびR6の内、少なくとも一つは-SH、-OH、-NHR<sub>8</sub>等を表し、R5およびR7は独立して、水素原子、ハロゲン原子、-CF<sub>3</sub>等を表す]（置換基の説明については一部を抜粋した）で表される化合物が知られているが、この特許出願明細書中に記載の

化合物はすべてイソキノリノン環の5位と7位に同一の置換基を有しており、本発明化合物のように5位のみに水酸基を有した化合物は開示されていない上、開示されている製造法では本発明化合物のような5位のみに水酸基を有した化合物を製造することは困難である。更に4位のアリール基に関してもフェニル基のみの開示であり、置換基を有したフェニル基およびヘテロアリール基については開示されていない。また、PARP阻害活性に関しても全く記載されていない。

また、表3に記載の式 (W)

【0010】

【表3】



(W)

関連特許出願	A 環、B 環および R	効果
JP05132463	A 環および B 環は置換基を有していてもよいベンゼン環であり、R は $\text{NHCO-Y-R}_2$ である。	ACAT 阻害作用
JP06321906	A 環および B 環は置換基を有していてもよいベンゼン環であり、R は $\text{NHCO-N} \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \text{R}_2 \end{array}$ である。	タキキニン受容体拮抗作用
JP0776573	A 環および B 環は置換基を有していてもよいベンゼン環であり、R は $(\text{CH}_2)_n\text{-X-CO-Y-(CH}_2)_m\text{-Ar}$ である。	カルシウム放出抑制、脳虚血性障害保護、抗脳浮腫、神経障害の保護、タキキニン受容体拮抗作用
JP10298164	A 環および B 環は置換基を有していてもよいベンゼン環であり、R は $-\text{COOR}_3$ または $-\text{CON(R}_4\text{)(R}_5\text{)}$ である。	PDE V 阻害作用
JP200072675	A 環および B 環は置換基を有していてもよいベンゼン環であり、R は $-\text{COOR}_3$ または $-\text{CON(R}_4\text{)(R}_5\text{)}$ である。	PDE V 阻害作用

で表される化合物が知られているが、いずれも2位に水素原子以外の置換基を有している上、5位に水酸基を有する化合物は開示されておらず、本発明化合物とは構造を異にする。また、PARP阻害活性に関しては全く記載されていない。

#### 【0011】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明はPARPの過剰な活性化に起因する疾患、例えば、種々の虚血性疾患（脳梗塞、心筋梗塞、急性腎不全等）、炎症性疾患（炎症性腸疾患、多発性脳硬化症、関節炎、慢性関節リュウマチ等）、神経変性疾患（アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病等）、糖尿病およびその合併症、頭部外傷等の予防および／または治療剤として開発が期待されるPARP阻害活性を有する新規な化合物を提供することにある。

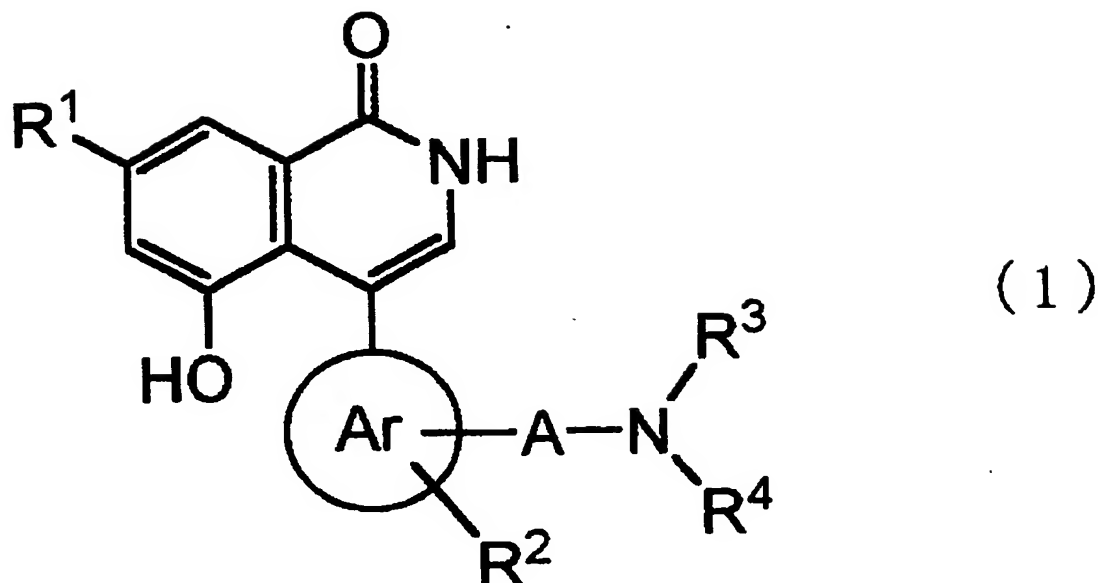
#### 【0012】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、新規なPARP阻害活性を有する化合物の開発を目的として、鋭意研究を重ねた結果、4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩に優れたPARP阻害作用のあることを見出した。

#### 【0013】

すなわち、本発明によって、一般式 (1)



[式中、環Arはフェニル基、ナフチル基、5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表し、

R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子を表し、

R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい環状アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキルオキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表し、

AはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>~C<sub>4</sub>アルケニレンを表し、

R<sup>3</sup>は水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、または一般式

(2)



(式中、Q<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキレンを表し、

R<sup>5</sup>は水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、置換基を有し

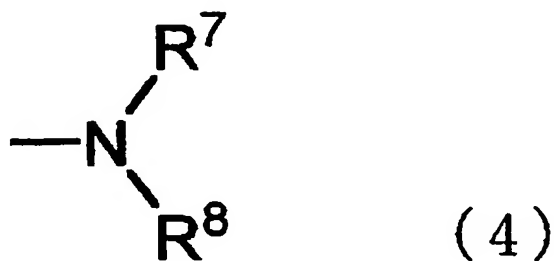
てもよいアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基を表す) を表し

R<sup>4</sup>はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環、または一般式(3)



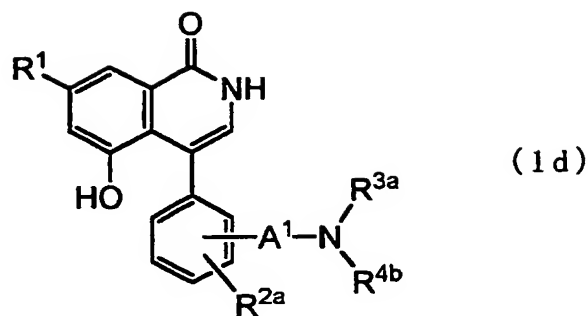
(式中、Q<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキレンを表し、

R<sup>6</sup>は水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよい環状アルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環、または一般式(4)



(式中、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表すか、あるいはR<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>とでともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す) を表し、

あるいは、R<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>とでともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を形成する] で表される4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩、および一般式(1d)



[式中、R<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子を表し、  
 R<sup>2a</sup>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基を表し、  
 A<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレンを表し、  
 R<sup>3a</sup>は水素原子、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基を表し、  
 R<sup>4b</sup>はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、または一般式(3a)



(式中、Q<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレンを表し、  
 R<sup>6a</sup>は置換基を有してもよい環状アルキル基、置換基を有してもよい環状アルケニル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を表す)を表し、  
 あるいは、R<sup>3a</sup>とR<sup>4b</sup>ととともに結合して置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環を形成する]で表される4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩に優れたPARP阻害作用を見出し、本発明を完成するに至った。

#### 【0014】

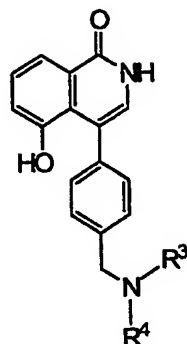
本発明化合物の一般式(1)において、好ましくは、環Arがフェニル基であり、R<sup>1</sup>が水素原子であり、AがC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキレンである化合物が挙げられる。これら好ましい化合物としては、例えば、以下の表4～12記載の化合物を挙げることが



できるが、本発明はこれら化合物またはその薬理上許容される付加塩に限定されるものではない。

【0015】

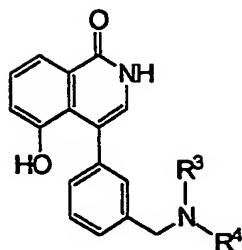
【表4】



No.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	No.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1	Me	Me	24	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-F
2	Et	Et	25	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-F
3	Pr	Pr	26	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-CF <sub>3</sub>
4	Bu	Bu	27	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-CF <sub>3</sub>
5	pentyl	pentyl	28	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-Me
6	Me	Pr	29	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-Me
7	Me	Bu	30	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-CO <sub>2</sub> H
8	Me	pentyl	31	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-CO <sub>2</sub> H
9	Me	hexyl	32	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-(OMe) <sub>2</sub>
10	Me	Ph	33	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3,5-(OMe) <sub>2</sub>
11	Me	CH <sub>2</sub> Ph	34	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>
12	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe	35	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-F <sub>2</sub>
13	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-OMe	36	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-Cl <sub>2</sub>
14	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-OH	37	Et	CH <sub>2</sub> Ph
15	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-OH	38	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> Ph
16	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-NMe <sub>2</sub>	39	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph
17	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-NMe <sub>2</sub>	40	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> Ph
18	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-NH <sub>2</sub>	41	Me	4-picoly
19	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-NH <sub>2</sub>	42	Me	3-picoly
20	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-NO <sub>2</sub>	43	Me	2-picoly
21	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-NO <sub>2</sub>	44	Me	CH <sub>2</sub> -1-naphthyl
22	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	45	Me	CH <sub>2</sub> -2-naphthyl
23	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-Cl	46	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH

【0016】

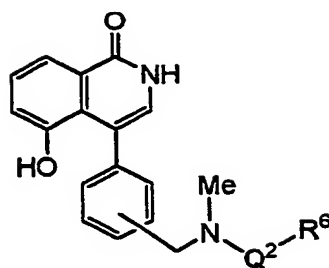
【表 5】



No.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	No.	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1	Me	Me	24	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-F
2	Et	Et	25	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-F
3	Pr	Pr	26	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-CF <sub>3</sub>
4	Bu	Bu	27	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-CF <sub>3</sub>
5	pentyl	pentyl	28	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-Me
6	Me	Pr	29	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-Me
7	Me	Bu	30	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-CO <sub>2</sub> H
8	Me	pentyl	31	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-CO <sub>2</sub> H
9	Me	hexyl	32	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-(OMe) <sub>2</sub>
10	Me	Ph	33	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3,5-(OMe) <sub>2</sub>
11	Me	CH <sub>2</sub> Ph	34	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>
12	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe	35	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-F <sub>2</sub>
13	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-OMe	36	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-Cl <sub>2</sub>
14	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-OH	37	Et	CH <sub>2</sub> Ph
15	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-OH	38	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> Ph
16	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-NMe <sub>2</sub>	39	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Ph
17	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-NMe <sub>2</sub>	40	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> Ph
18	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-NH <sub>2</sub>	41	Me	4-picoyl
19	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-NH <sub>2</sub>	42	Me	3-picoyl
20	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-NO <sub>2</sub>	43	Me	2-picoyl
21	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-NO <sub>2</sub>	44	Me	CH <sub>2</sub> -1-naphthyl
22	Me	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	45	Me	CH <sub>2</sub> -2-naphthyl
23	Me	CH <sub>2</sub> Ph-3-Cl	46	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH

【0017】

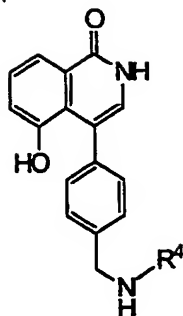
【表 6】



No.	position	Q <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	No.	position	Q <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>
1	4	CH <sub>2</sub>	cyclopentyl	32	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-pyridyl
2	4	CH <sub>2</sub>	cyclohexyl	33	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	2-naphthyl
3	4	CH <sub>2</sub>	cyclohexen-1-yl	34	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	cyclohexyl
4	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	cyclopentyl	35	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Ph
5	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	cyclohexyl	36	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Ph-4-OMe
6	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	cyclohexen-1-yl	37	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Ph-4-NMe <sub>2</sub>
7	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph	38	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Ph-4-NH <sub>2</sub>
8	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-OMe	39	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Ph-4-NO <sub>2</sub>
9	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-OH	40	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-pyridyl
10	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-NMe <sub>2</sub>	41	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	2-naphthyl
11	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-NH <sub>2</sub>	42	3	CH <sub>2</sub>	cyclohexyl
12	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-NO <sub>2</sub>	43	3	CH <sub>2</sub>	Ph
13	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-Cl	44	3	CH <sub>2</sub>	Ph-4-OMe
14	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-F	45	3	CH <sub>2</sub>	Ph-4-NMe <sub>2</sub>
15	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-CF <sub>3</sub>	46	3	CH <sub>2</sub>	Ph-4-NH <sub>2</sub>
16	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-Me	47	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	cyclohexyl
17	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-CO <sub>2</sub> H	48	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	cyclohexen-1-yl
18	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	4-pyridyl	49	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph
19	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	3-pyridyl	50	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-OMe
20	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2-pyridyl	51	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-NMe <sub>2</sub>
21	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1-naphthyl	52	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Ph-4-NH <sub>2</sub>
22	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2-naphthyl	53	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	cyclohexyl
23	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	cyclohexyl	54	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph
24	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph	55	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph-4-OMe
25	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph-4-OMe	56	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph-4-NMe <sub>2</sub>
26	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph-4-OH	57	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph-4-NH <sub>2</sub>
27	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph-4-NMe <sub>2</sub>	58	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	cyclohexyl
28	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph-4-NH <sub>2</sub>	59	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Ph
29	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph-4-NO <sub>2</sub>	60	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Ph-4-OMe
30	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph-4-Cl	61	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Ph-4-NMe <sub>2</sub>
31	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Ph-4-CO <sub>2</sub> H	62	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	Ph-4-NH <sub>2</sub>

【0018】

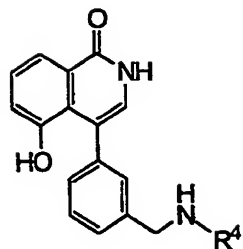
【表7】



No.	R <sup>4</sup>	No.	R <sup>4</sup>
1	Me	26	CH <sub>2</sub> Ph-4-F
2	Et	27	CH <sub>2</sub> Ph-3-F
3	Pr	28	CH <sub>2</sub> Ph-4-CF <sub>3</sub>
4	Bu	29	CH <sub>2</sub> Ph-3-CF <sub>3</sub>
5	pentyl	30	CH <sub>2</sub> Ph-4-Me
6	hexyl	31	CH <sub>2</sub> Ph-3-Me
7	Ph	32	CH <sub>2</sub> Ph-4-CO <sub>2</sub> H
8	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	33	CH <sub>2</sub> Ph-3-CO <sub>2</sub> H
9	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	34	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-(OMe) <sub>2</sub>
10	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	35	CH <sub>2</sub> Ph-3,5-(OMe) <sub>2</sub>
11	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	36	CH <sub>2</sub> Ph-3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>
12	CH <sub>2</sub> -cyclohexyl	37	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-F <sub>2</sub>
13	CH <sub>2</sub> Ph	38	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-Cl <sub>2</sub>
14	CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe	39	4-picolyl
15	CH <sub>2</sub> Ph-3-OMe	40	3-picolyl
16	CH <sub>2</sub> Ph-4-OH	41	2-picolyl
17	CH <sub>2</sub> Ph-3-OH	42	CH <sub>2</sub> -1-naphthyl
18	CH <sub>2</sub> Ph-4-NMe <sub>2</sub>	43	CH <sub>2</sub> -2-naphthyl
19	CH <sub>2</sub> Ph-3-NMe <sub>2</sub>	44	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -cyclohexyl
20	CH <sub>2</sub> Ph-4-NH <sub>2</sub>	45	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -cyclohexen-1-yl
21	CH <sub>2</sub> Ph-3-NH <sub>2</sub>	46	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
22	CH <sub>2</sub> Ph-4-NO <sub>2</sub>	47	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe
23	CH <sub>2</sub> Ph-3-NO <sub>2</sub>	48	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph-4-OH
24	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	49	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
25	CH <sub>2</sub> Ph-3-Cl	50	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph

【0019】

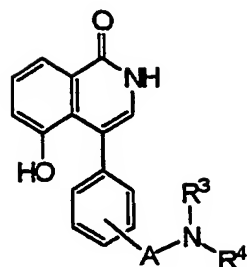
【表 8】



No.	R <sup>4</sup>	No.	R <sup>4</sup>
1	Me	26	CH <sub>2</sub> Ph-4-F
2	Et	27	CH <sub>2</sub> Ph-3-F
3	Pr	28	CH <sub>2</sub> Ph-4-CF <sub>3</sub>
4	Bu	29	CH <sub>2</sub> Ph-3-CF <sub>3</sub>
5	pentyl	30	CH <sub>2</sub> Ph-4-Me
6	hexyl	31	CH <sub>2</sub> Ph-3-Me
7	Ph	32	CH <sub>2</sub> Ph-4-CO <sub>2</sub> H
8	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	33	CH <sub>2</sub> Ph-3-CO <sub>2</sub> H
9	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	34	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-(OMe) <sub>2</sub>
10	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	35	CH <sub>2</sub> Ph-3,5-(OMe) <sub>2</sub>
11	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	36	CH <sub>2</sub> Ph-3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>
12	CH <sub>2</sub> -cyclohexyl	37	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-F <sub>2</sub>
13	CH <sub>2</sub> Ph	38	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-Cl <sub>2</sub>
14	CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe	39	4-picolyl
15	CH <sub>2</sub> Ph-3-OMe	40	3-picolyl
16	CH <sub>2</sub> Ph-4-OH	41	2-picolyl
17	CH <sub>2</sub> Ph-3-OH	42	CH <sub>2</sub> -1-naphthyl
18	CH <sub>2</sub> Ph-4-NMe <sub>2</sub>	43	CH <sub>2</sub> -2-naphthyl
19	CH <sub>2</sub> Ph-3-NMe <sub>2</sub>	44	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -cyclohexyl
20	CH <sub>2</sub> Ph-4-NH <sub>2</sub>	45	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -cyclohexen-1-yl
21	CH <sub>2</sub> Ph-3-NH <sub>2</sub>	46	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
22	CH <sub>2</sub> Ph-4-NO <sub>2</sub>	47	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe
23	CH <sub>2</sub> Ph-3-NO <sub>2</sub>	48	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph-4-OH
24	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	49	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
25	CH <sub>2</sub> Ph-3-Cl	50	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph

【0020】

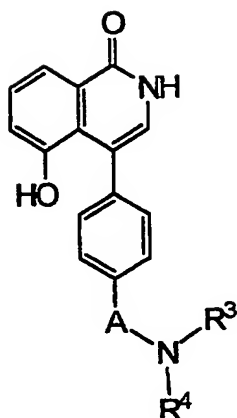
【表 9】



No.	position	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>
1	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>
2	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	NPr <sub>2</sub>
3	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)Pr
4	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)pentyl
5	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
6	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> -cyclohexyl
7	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph
8	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe
9	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-3-OMe
10	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-OH
11	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-3-OH
12	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-NH <sub>2</sub>
13	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-NMe <sub>2</sub>
14	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -cyclohexenyl
15	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph
16	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph-4-OMe
17	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph-4-OH
18	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph-4-NH <sub>2</sub>
19	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph-4-NMe <sub>2</sub>
20	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	NMe <sub>2</sub>
21	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	NPr <sub>2</sub>
22	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
23	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph
24	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe
25	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-NMe <sub>2</sub>
26	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph
27	4	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph-4-OMe
28	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>
29	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	NPr <sub>2</sub>
30	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)Pr
31	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> -cyclohexyl
32	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph
33	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe
34	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -cyclohexenyl
35	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph
36	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	NMe <sub>2</sub>
37	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph
38	3	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph

【0021】

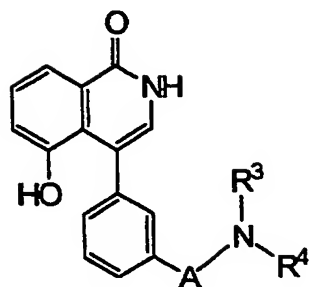
【表10】



No.	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	No.	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>
1	CH <sub>2</sub>		14	CH <sub>2</sub>	
2	CH <sub>2</sub>		15	CH <sub>2</sub>	
3	CH <sub>2</sub>		16	CH <sub>2</sub>	
4	CH <sub>2</sub>		17	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
5	CH <sub>2</sub>		18	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
6	CH <sub>2</sub>		19	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
7	CH <sub>2</sub>		20	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
8	CH <sub>2</sub>		21	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
9	CH <sub>2</sub>		22	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	
10	CH <sub>2</sub>		23	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	
11	CH <sub>2</sub>		24	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	
12	CH <sub>2</sub>		25	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	
13	CH <sub>2</sub>		26	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	

【0022】

【表 11】

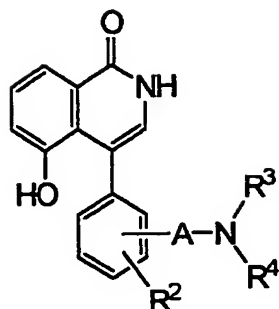


No.	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	No.	A	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>
1	CH <sub>2</sub>		14	CH <sub>2</sub>	
2	CH <sub>2</sub>		15	CH <sub>2</sub>	
3	CH <sub>2</sub>		16	CH <sub>2</sub>	
4	CH <sub>2</sub>		17	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
5	CH <sub>2</sub>		18	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
6	CH <sub>2</sub>		19	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
7	CH <sub>2</sub>		20	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
8	CH <sub>2</sub>		21	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	
9	CH <sub>2</sub>		22	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	
10	CH <sub>2</sub>		23	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	
11	CH <sub>2</sub>		24	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	
12	CH <sub>2</sub>		25	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	
13	CH <sub>2</sub>		26	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	

【0023】



【表 1 2】



No.	R <sup>2</sup>	A-NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>
1	4-OMe	3-(CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> )
2	4-OMe	3-(CH <sub>2</sub> NPr <sub>2</sub> )
3	4-OMe	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)Pr)
4	4-OMe	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)
5	4-OMe	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> Ph)
6	4-OMe	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph)
7	4-OH	3-(CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> )
8	4-OH	3-(CH <sub>2</sub> NPr <sub>2</sub> )
9	4-OH	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)Pr)
10	4-OH	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)
11	4-OH	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> Ph)
12	4-OH	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph)
13	4-F	3-(CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> )
14	4-F	3-(CH <sub>2</sub> NPr <sub>2</sub> )
15	4-F	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)Pr)
16	4-F	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)
17	4-F	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> Ph)
18	4-F	3-(CH <sub>2</sub> N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph)
19	3-NO <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> )
20	3-NO <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NPr <sub>2</sub> )
21	3-NO <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)Pr)
22	3-NO <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)
23	3-NO <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> Ph)
24	3-NO <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph)
25	3-NH <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub> )
26	3-NH <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NPr <sub>2</sub> )
27	3-NH <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)Pr)
28	3-NH <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> -cyclohexyl)
29	3-NH <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)CH <sub>2</sub> Ph)
30	3-NH <sub>2</sub>	4-((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph)

【0 0 2 4】

上記表 4 ~ 1 2 において、更に好ましい化合物としては、表 4 記載の例示番号

1～12、14、16、18、37～39、42、44、表5記載の例示番号1～3、表6記載の例示番号2、6～9、24、表7記載の例示番号2、3、8、9、11～18、20、22、24、32、34、36、39、40、48、表9記載の例示番号1～17、20～22、24、25、27～29、表10記載の例示番号1～4、6、7、9、10、14～16、19～21、24、表11記載の例示番号1、2、表12記載の例示番号2、8、19、25の化合物を挙げることができる。

### 【0025】

#### 【発明の実施の形態】

本発明の一般式(1)の文中において『ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基』、『ハロゲン原子で置換されてもよい環状アルキル基』および『ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基』における『ハロゲン原子』とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、『低級アルキル基』とは、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピルなどの直鎖若しくは分岐した炭素数1～6のものが挙げられ、『環状アルキル基』とは、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3～7のものが挙げられ、『低級アルコキシ基』とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシなどの直鎖若しくは分岐した炭素数1～5のものが挙げられる。また文中において、『置換基を有してもよい環状アルキル基』、『置換基を有してもよい環状アルケニル基』、『置換基を有してもよいアラルキル基』、『置換基を有してもよいアラルキルオキシ基』、『置換基を有してもよいフェニル基』、『置換基を有してもよいナフチル基』および『置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環及びその縮合環』における『置換基』とは、ハロゲン原子、水酸基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、置換基を有してもよいアミノ基、シアノ基、カルボキシ基、アルデヒド基、ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基、カルボキシ基で置換された低級アルキル基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基で置換されてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の環状アミノ基で置換された低級アルキル基、ヒドロキシ基で置換された低級アルコキシ基

、カルボキシ基で置換された低級アルコキシ基、ハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基で置換されてもよいアミノ基で置換された低級アルコキシ基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の環状アミノ基で置換された低級アルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基、置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環式基などが挙げられ、『低級アルコキシカルボニル基』とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの直鎖若しくは分岐した炭素数1~6のものが挙げられ、『置換基を有してもよいアミノ基』とは、アシル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、例えばアセチル、メタンスルホニル、フェニルスルホニルなどによって置換されてもよく、またハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいアラルキル基によって置換されていてもよいアミノ基が挙げられ、『置換基を有してもよい5員若しくは6員の環状アミノ基』における『5員若しくは6員の環状アミノ基』とは、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジル、モルホリル、チオモルホリルなどが挙げられ、『置換基を有してもよい環状アルケニル基』における『環状アルケニル基』とはシクロペンテニル、シクロヘキセニルなどの炭素数5~7のものが挙げられ、『置換基を有してもよいアラルキル基』および『置換基を有してもよいアラルキルオキシ基』における『アラルキル基』とは、ベンジル、ジフェニルメチル、フェネチル、フェニルプロピルなどが挙げられる。ここで言う置換基とは上記で説明した『置換基』を指す。

また『5員若しくは6員の複素環及びその縮合環』における『複素環』とは、置換基を有してもよい飽和若しくは不飽和の単環式又は多環式の窒素、酸素、硫黄原子を1個以上含有し得る複素環式基であり、例えばピロリジル、ピペリジル、ピペラジル、モルホリル、チオモルホリル、テトラヒドロピリジル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジル、ピラチルなどが挙げられ、『その縮合環』とは、上記『複素環』のベンゼン縮合環（例えば、インドリル、テトラヒドロキノリル、ベンゾオキサゾリジニル、ベンゾチアゾリジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニ

ル、ベンズイミダゾリル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、キナゾリル、キノキサリル、シンノリルなどが挙げられる)あるいは上記『複素環』より任意に選ばれた2つの環より成る縮合環(例えば、イミダゾピリジン、ピラゾロピリジン、イミダゾピリミジンなどが挙げられる)を指す。

### 【0026】

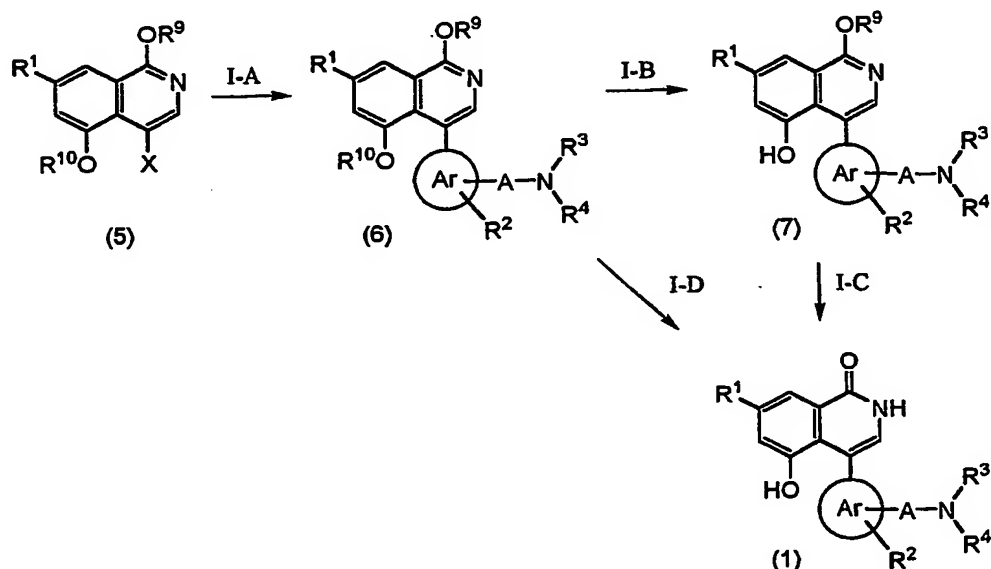
本発明の一般式(1)で表される化合物は、必要に応じて薬理上許容される塩とすることができる。薬理上許容される塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸等との無機酸塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、クエン酸、メタンスルホン酸、トシル酸等との有機酸塩、およびナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩等の塩基との塩が挙げられる。

また本発明の一般式(1)で表される化合物とその薬理上許容される塩は、その分子内塩、それらの無水物、水和物または溶媒和物であってもよい。

本発明のPARP阻害活性を有する、一般式(1)で表される化合物は、以下に示す方法あるいは公知の方法の組合せによって製造することができる。

### 【0027】

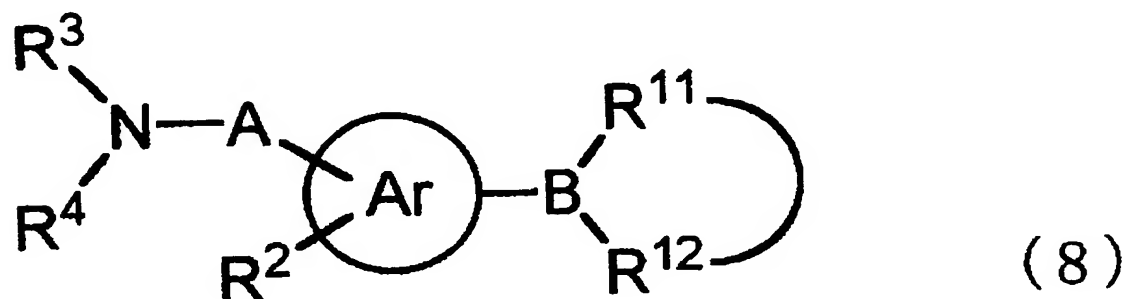
#### [製造法I]



上記式中、環 $Ar$ 、 $A$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は前述したものと同意義を表し、 $R^9$ はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラ

ルキル基を表し、 $R^{10}$ はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基あるいはアシル基を表し、 $X$ はハロゲン原子を表す。

一般式(5)で表される化合物から一般式(6)で表される化合物への変換(工程I-A)は、一般式(8)



(式中、環Ar、A、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は前述したものと同意義を表し、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ は同一または異なって、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基を表すか、あるいは $R^{11}$ と $R^{12}$ とでともに結合して、低級アルキル基で置換されてもよい5員若しくは6員の環状ピナコールエステルを形成してもよい)で表される化合物を用い、適当な溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ベンゼン、トルエンあるいはこれらの混液等中、適当な触媒、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、塩化(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(I)等の存在下、適当な塩基、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等を加え、20~160℃で1~48時間反応させることにより行うことができる。

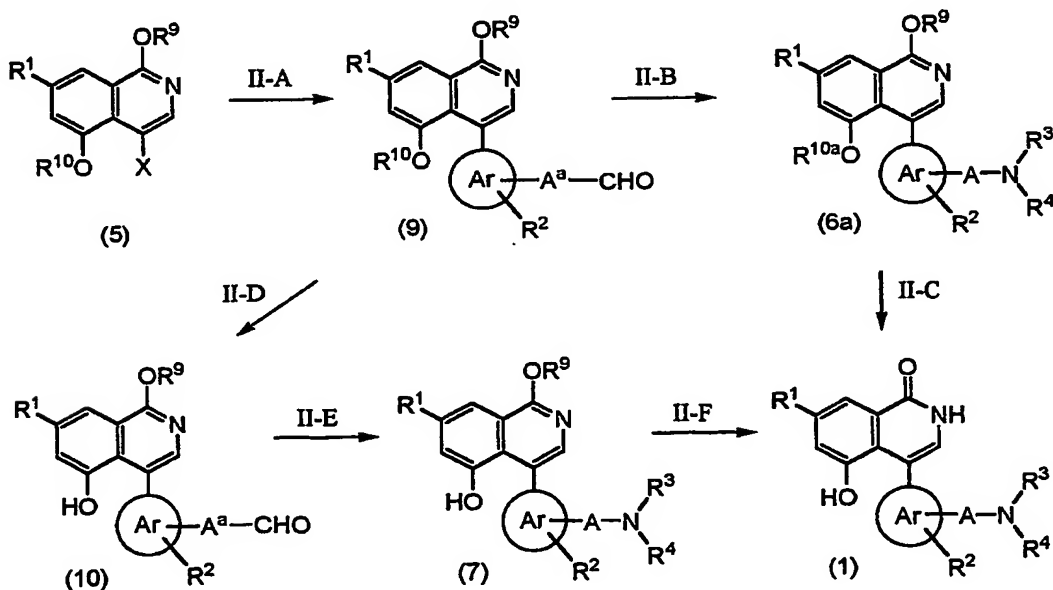
一般式(6)で表される化合物の内、 $R^{10}$ がアシル基である化合物は、一般式(7)で表される化合物へ変換することができる(工程I-B)。すなわち、適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンあるいはこれらの混液等中、適当な塩基、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、アンモニア等を用い、0~100℃で0.5~24時間反応させることにより行うことができる。

一般式(7)で表される化合物から一般式(1)で表される化合物への変換(工程I-C)は、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えば水、酢酸、メタノール、ジクロロメタンあるいはこれらの混液等中、適当な酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等を用いるか、あるいは適当な脱アルキル化剤、例えばヨウ化トリメチルシリル、三臭化ホウ素等を用いて、20~120℃で1~72時間反応させることにより行うことができる。

また一般式(6)で表される化合物の内、R<sup>10</sup>がハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基である化合物は、直接一般式(1)で表される化合物へ変換することができる(工程I-D)。すなわち、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えば水、酢酸、メタノール、ジクロロメタンあるいはこれらの混液等中、適当な酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等を用いるか、あるいは適当な脱アルキル化剤、例えばヨウ化トリメチルシリル、三臭化ホウ素等を用いて、20~120℃で1~72時間反応させることにより行うことができる。また、これら適当な酸および脱アルキル化剤を段階的に2度にわたって反応させることにより行うこともできる。

## 【0028】

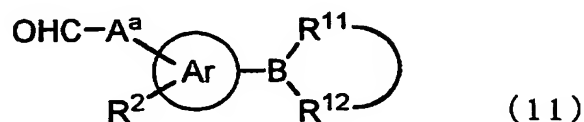
## [製造法II]



上記式中、環Ar、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、Xは前述したものと同意義を表し、A<sup>a</sup>は単結合、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>アルケニレンを表し、R<sup>10a</sup>はハロ

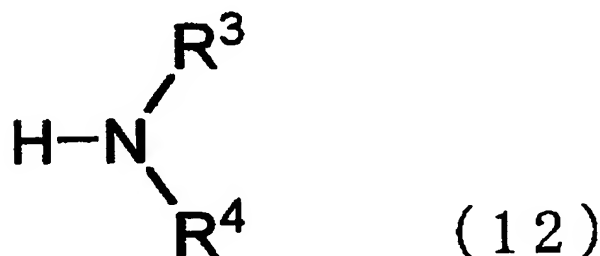
ゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基を表す。

一般式(5)で表される化合物から一般式(9)で表される化合物への変換(工程I-A)は、一般式(11)



(式中、環Ar、A<sup>a</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>は前述したものと同意義を表す)で表される化合物を用い、工程I-Aと同様の方法により行うことができる。

一般式(9)で表される化合物の内、R<sup>10</sup>がハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基である化合物は、一般式(6a)で表される化合物へ変換することができる(工程II-B)。すなわち、一般式(12)



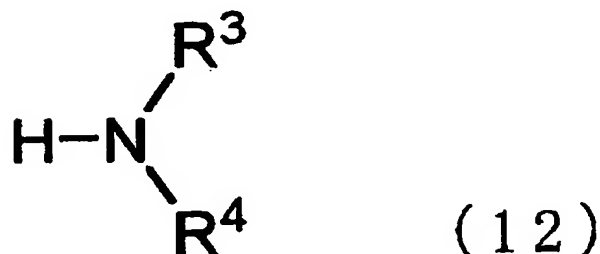
(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は前述したものと同意義を表す)で表される化合物を用い、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルムあるいはこれらの混液等中、必要に応じて適当な酸、例えば塩酸、臭化水素酸、酢酸等、あるいは適当なルイス酸、例えば、塩化アルミニウム、塩化亜鉛等の存在下、適当な還元剤、例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等を加え、0~60℃で1~24時間反応させることにより行うことができる。

一般式(6a)で表される化合物から一般式(1)で表される化合物への変換(工程II-C)は、工程I-Dと同様の方法により行うことができる。

また一般式(9)で表される化合物の内、R<sup>10</sup>がアシル基である化合物は、工程I-Bと同様の方法により、一般式(10)で表される化合物へ変換することができる(工

程II-D)。

一般式(10)で表される化合物から一般式(7)で表される化合物への変換(工程II-E)は、一般式(12)



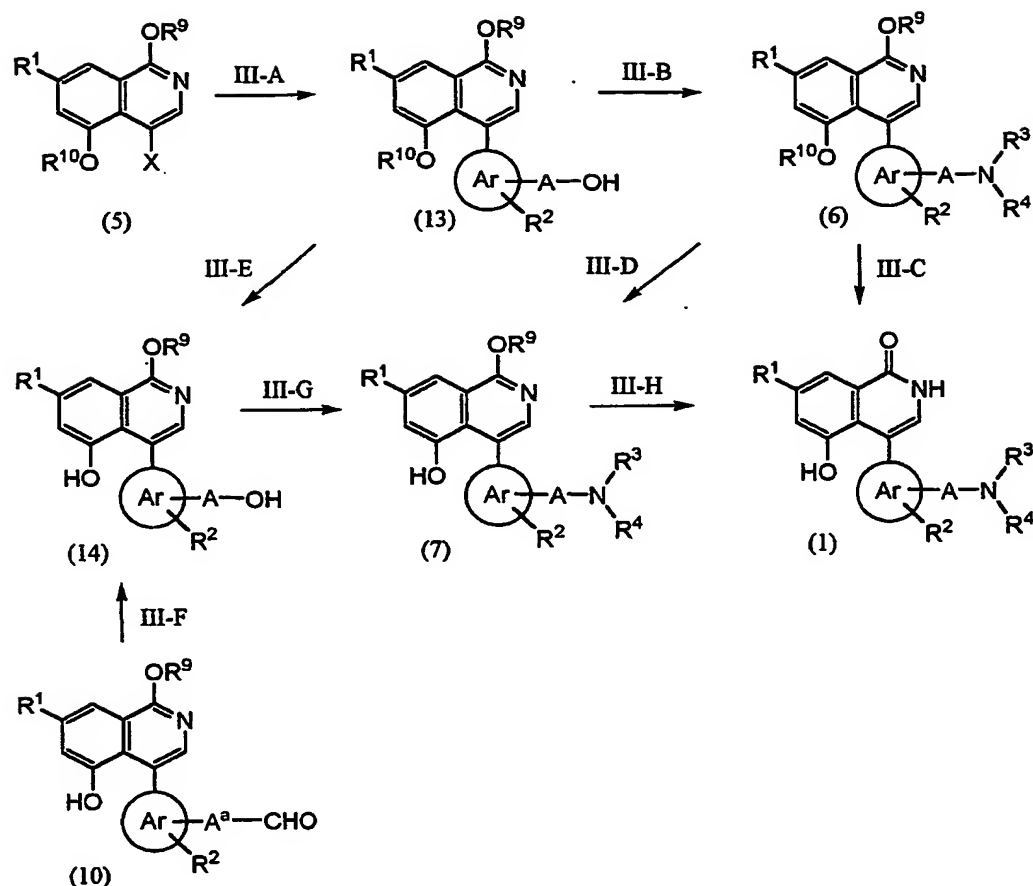
(式中、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ は前述したものと同意義を表す)で表される化合物を用い、工程II-Bと同様の方法により行うことができる。

一般式(7)で表される化合物から一般式(1)で表される化合物への変換(工程II-F)は、工程I-Cと同様の方法により行うことができる。

【0029】

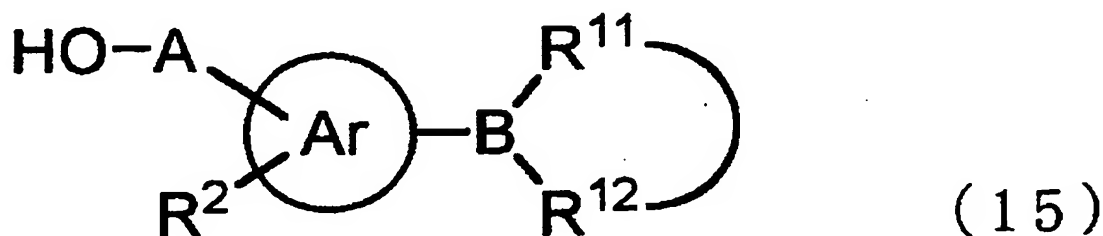
[製造法III]





上記式中、環 $Ar$ 、 $A$ 、 $A^a$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $X$ は前述したものと同意義を表す。

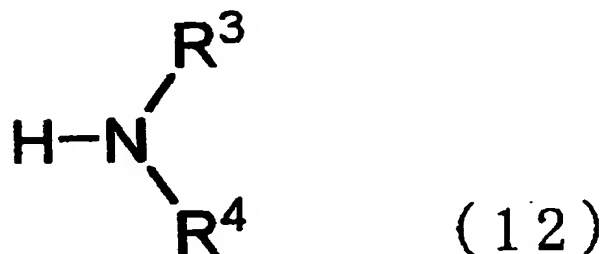
一般式(5)で表される化合物から一般式(13)で表される化合物への変換(工程III-A)は、一般式(15)



(式中、環 $Ar$ 、 $A$ 、 $R^2$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ は前述したものと同意義を表す)で表される化合物を用い、工程I-Aと同様の方法により行うことができる。

一般式(13)で表される化合物から一般式(6)で表される化合物への変換(工程III-B)は、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフランあるいはこれらの混液等中、適当なハロゲン化剤、例えば塩

化チオニル、オキシ塩化リン、臭化チオニル等を用い、 $-20\sim 80^{\circ}\text{C}$ で0.5～6時間反応させるか、あるいは適当な溶媒、例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混液等中、適当なスルホニル化剤、例えばメタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等を用い、 $-20\sim 60^{\circ}\text{C}$ で0.5～3時間反応させた後、一般式(12)



(式中、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ は前述したものと同意義を表す)で表される化合物を用い、適当な溶媒、例えばメタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混液等中、必要に応じて適当なヨウ化塩、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム等、あるいは適当な塩基、例えばトリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の存在下、 $0\sim 120^{\circ}\text{C}$ で1～12時間反応させることにより行うことができる。

一般式(6)で表される化合物の内、 $\text{R}^{10}$ がハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基である化合物は、工程I-Dと同様の方法により、一般式(1)で表される化合物へ変換することができる(工程III-C)。

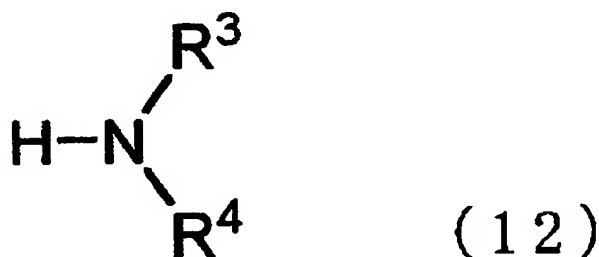
また一般式(6)で表される化合物の内、 $\text{R}^{10}$ がアシル基である化合物は、工程I-Bと同様の方法により、一般式(7)で表される化合物へ変換することができる(工程III-D)。

一般式(13)で表される化合物の内、 $\text{R}^{10}$ がアシル基である化合物は、工程I-Bと同様の方法により、一般式(14)で表される化合物へ変換することができる(工程II-E)。

また一般式(14)で表される化合物は、一般式(10)で表される化合物から変換

することもできる(工程III-F)。すなわち、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフランあるいはこれらの混液等中、適当な還元剤、例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等を用い、0～80℃で0.5～12時間反応させることにより行うことができる。

一般式(14)で表される化合物から一般式(7)で表される化合物への変換(工程III-G)は、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフランあるいはこれらの混液等中、適当なハロゲン化剤、例えば塩化チオニル、オキシ塩化リン、臭化チオニル等を用い、-20～80℃で0.5～6時間反応させた後、一般式(12)



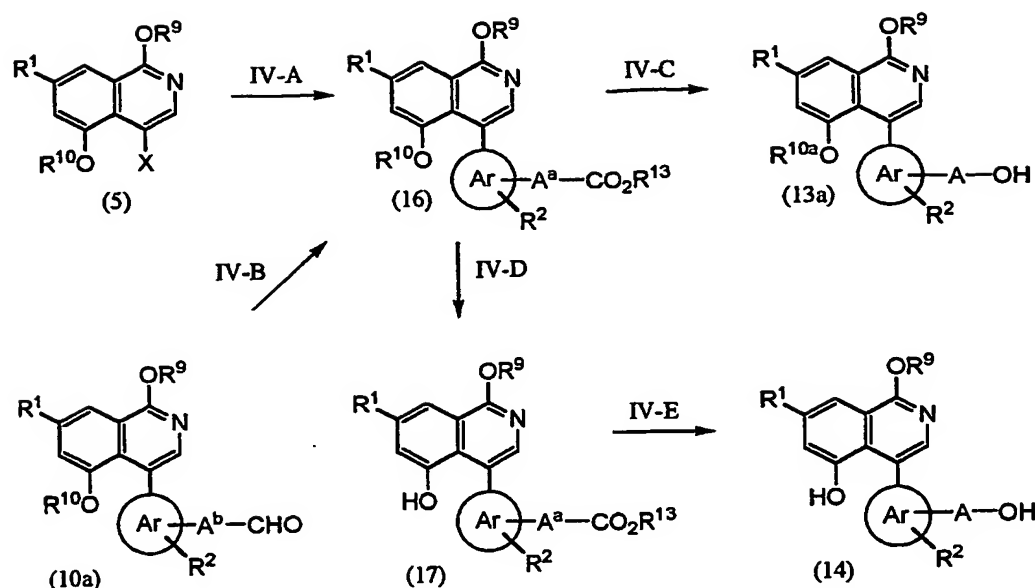
(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は前述したものと同意義を表す)で表される化合物を用い、適当な溶媒、例えばメタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混液等中、必要に応じて適当なヨウ化塩、例えばヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム等の存在下、0～120℃で1～12時間反応させることにより行うことができる。

一般式(7)で表される化合物から一般式(1)で表される化合物への変換(工程III-H)は、工程I-Cと同様の方法により行うことができる。

上記製造法IIIにおいて、一般式(13)で表される化合物の内、R<sup>10</sup>がハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基である一般式(13a)で表される化合物、および一般式(14)で表される化合物は、以下に示す別途合成法(製造法IV)を用いても合成することができる。

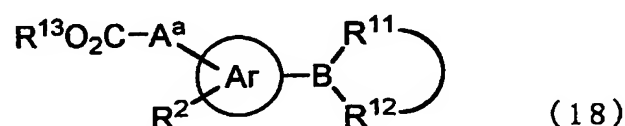
【0030】

[製造法IV]



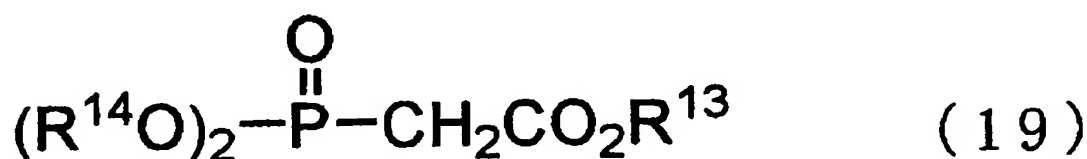
上記式中、環Ar、A、 $A^a$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{10a}$ 、Xは前述したものと同意義を表し、 $A^b$ は単結合またはメチレンを表し、 $R^{13}$ はハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基を表す。

一般式(5)で表される化合物から一般式(16)で表される化合物への変換(工程IV-A)は、一般式(18)



(式中、環Ar、 $A^a$ 、 $R^2$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ は前述したものと同意義を表す)で表される化合物を用い、工程I-Aと同様の方法により行うことができる。

また一般式(16)で表される化合物の内、 $A^a$ が $C_2 \sim C_3$ アルケニレンである化合物は、一般式(10a)で表される化合物から変換することもできる(工程IV-B)。すなわち、一般式(19)



(式中、 $R^{13}$ は前述したものと同意義を表し、 $R^{14}$ は低級アルキル基を表す)で表される化合物を用い、適当な溶媒、例えばメタノール、ベンゼン、テトラヒドロ

フラン、N,N-ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混液等中、適当な塩基、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン等の存在下、 $-78\sim 80^{\circ}\text{C}$ で1～6時間反応させることにより行うことができる。

一般式(16)で表される化合物の内、 $\text{R}^{10}$ がハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基である化合物は、工程IV-Cにより、一般式(13a)で表される化合物へ変換することができる。すなわち、適当な溶媒、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等中、適当な還元剤、例えば水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムリチウム等を用い、 $-20\sim 60^{\circ}\text{C}$ で0.5～6時間反応させることにより行うことができる。

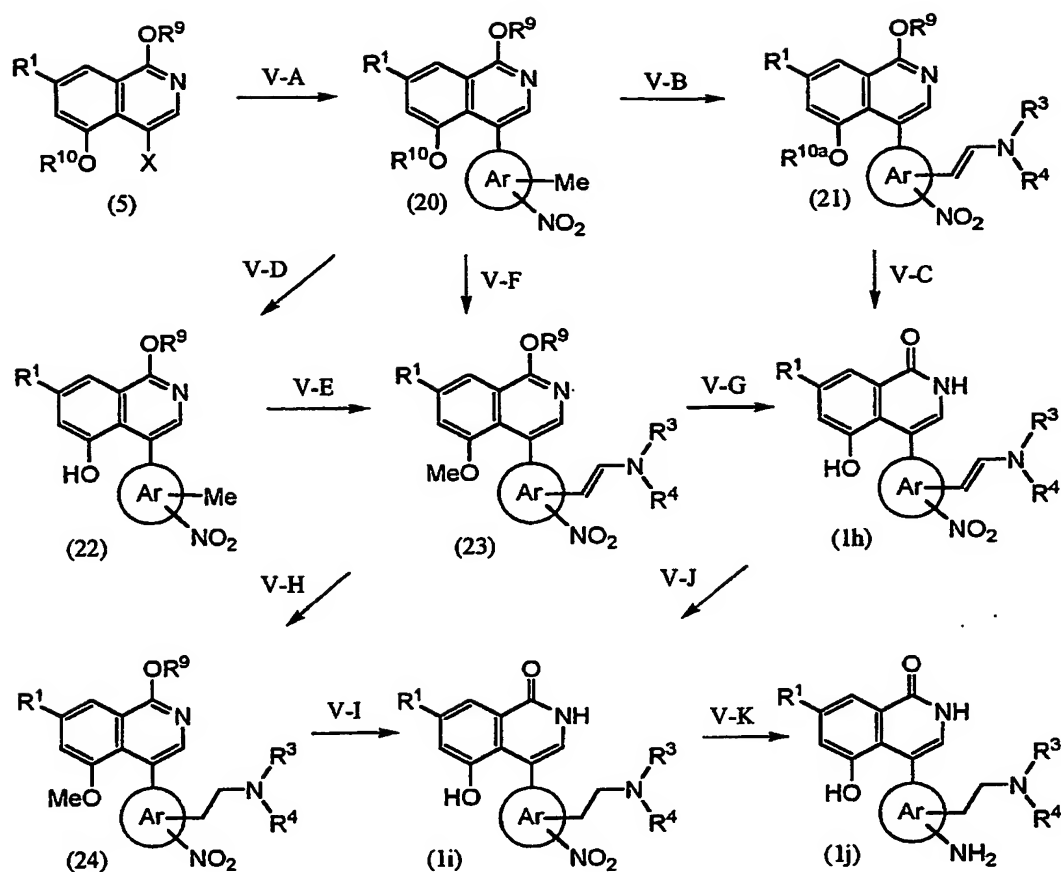
また一般式(16)で表される化合物の内、 $\text{R}^{10}$ がアシル基である化合物は、工程IV-Dにより、一般式(17)で表される化合物へ変換することができる。すなわち、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール等中、適当なナトリウム低級アルコキシド、例えばナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等を用い、 $-20\sim 20^{\circ}\text{C}$ で0.5～5時間反応させることにより行うことができる。

一般式(17)で表される化合物から一般式(14)で表される化合物への変換(工程IV-E)は、工程IV-Cと同様の方法により行うことができる。

また一般式(1)で表される化合物の内、Aがエチレンまたはエテニレンであり、 $\text{R}^2$ が基-A- $\text{NR}^3\text{R}^4$ のオルト位に置換するニトロ基である一般式(1h)および一般式(1i)で表される化合物は、以下に示す方法を用いても合成することができる(製造法V)。

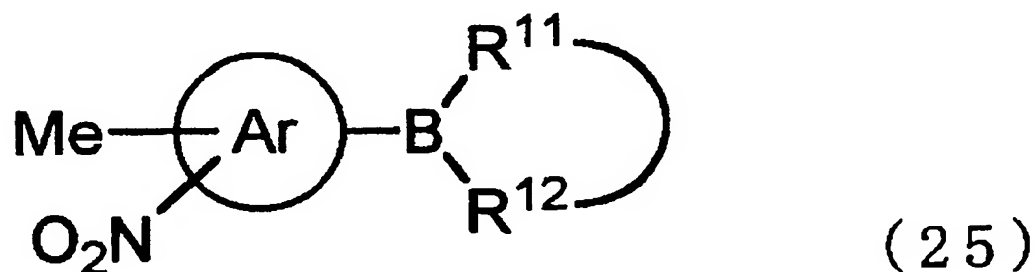
### 【0031】

#### [製造法V]



上記式中、環 $Ar$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{10a}$ 、 $X$ は前述したものと同意義を表す。

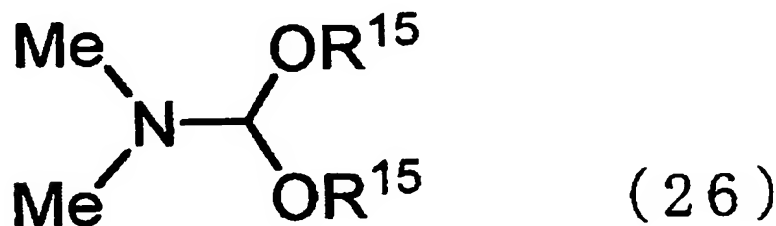
一般式(5)で表される化合物から一般式(20)で表される化合物への変換(工程V-A)は、一般式(25)



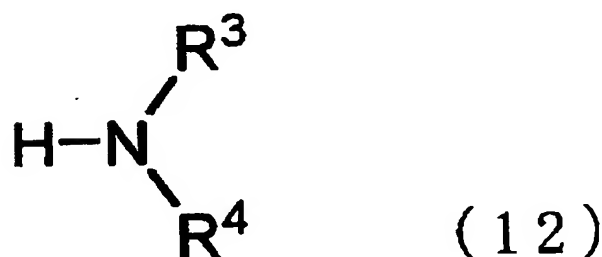
(式中、環 $Ar$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ は前述したものと同意義を表し、ニトロ基はメチル基のオルト位に置換する)で表される化合物を用い、工程I-Aと同様の方法により行うことができる。

一般式(20)で表される化合物の内、 $R^{10}$ がハロゲン原子で置換されてもよい低級アルキル基または置換基を有してもよいアラルキル基である化合物は、工程V-

Bにより、一般式(21)で表される化合物へ変換することができる。すなわち、適当な溶媒、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等中、一般式(26)



(式中、R<sup>15</sup>は低級アルキル基を表する)で表される化合物を用い、必要に応じて一般式(12)



(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は前述したものと同意義を表す)で表される化合物を添加し、100~180℃で1~24時間反応させることにより行うことができる。

一般式(21)で表される化合物から一般式(1h)で表される化合物への変換(工程V-C)は、工程I-Dと同様の方法により行うことができる。

一般式(20)で表される化合物の内、R<sup>10</sup>がアシル基である化合物は、工程I-Bと同様の方法により、一般式(22)で表される化合物へ変換することができる。

一般式(22)で表される化合物から一般式(23)で表される化合物への変換(工程V-E)は、溶媒としてN,N-ジメチルホルムアミドを用い、工程V-Bと同様の方法により行うことができる。

また一般式(23)で表される化合物は、工程V-Eと同様の方法により、一般式(20)で表される化合物の内、R<sup>10</sup>がアシル基である化合物から直接変換することもできる(工程V-F)。

一般式(23)で表される化合物から一般式(1h)で表される化合物への変換(工

程V-G)は、工程I-Dと同様の方法により行うことができる。

また一般式(23)で表される化合物は、工程V-Hにより、一般式(24)で表される化合物に変換することができる。すなわち、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフランあるいはこれらの混液等中、適当な還元剤、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等を用い、20～80℃で0.5～6時間反応させることにより行うことができる。

一般式(24)で表される化合物から一般式(1i)で表される化合物への変換(工程V-I)は、工程I-Dと同様の方法により行うことができる。

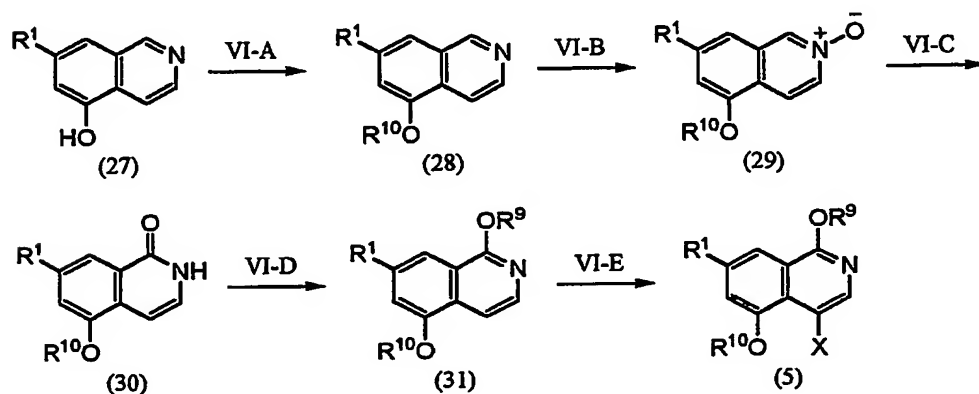
また一般式(1i)で表される化合物は、工程V-Hと同様の方法により、一般式(1h)で表される化合物から変換することもできる(工程V-J)。

更に一般式(1i)で表される化合物は、一般式(1)で表される化合物の内、Aがエチレンであり、R<sup>2</sup>が基-A-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>のオルト位に置換するアミノ基である一般式(1j)で表される化合物に変換することもできる(工程V-K)。すなわち、適当な溶媒、例えばメタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混液等中、適当な触媒、例えばパラジウム-炭素、白金-炭素等を用い、常圧または必要に応じて加圧下、20～80℃で1～12時間水素添加反応に付すことにより行うことができる。

製造法I～Vにおいて、出発化合物である一般式(5)で表される化合物は、下記に示す方法により合成することができる(製造法VI)。

### 【0032】

#### [製造法VI]



上記式中、R<sup>1</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、Xは前述したものと同意義を表す。



一般式 (27) で表される化合物から一般式 (28) で表される化合物への変換(工程VI-A)は、一般式(32)



(式中 $R^{10}$ は前述したものと同意義を表し、 $X^1$ はハロゲン原子を表す) で表される化合物を用い、適当な溶媒、例えばトルエン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混液等中、適当な塩基、例えば水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等の存在下、20～140℃で2～48時間反応させることにより行うことができる。

一般式 (28) で表される化合物から一般式 (29) で表される化合物への変換(工程VI-B)は、適当な溶媒、例えばベンゼン、ジクロロメタン、酢酸エチル、メタノール等中、適当な過酸化物、例えば3-クロロ過安息香酸、モノペルオキシフタル酸マグネシウム等を用い、0～80℃で4～72時間反応させることにより行うことができる。

一般式 (29) で表される化合物から一般式 (30) で表される化合物への変換(工程VI-C)は、無溶媒、または適当な溶媒、例えば酢酸、トルエン、1,4-ジオキサンあるいはこれらの混液等中、適当な酸無水物、例えば無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸等を用い、40～120℃で1～24時間反応させた後、無溶媒、または適当な溶媒、例えば酢酸、メタノール、エタノール、アセトニトリルあるいはこれらの混液等中、水を用い、60～120℃で2～48時間反応させることにより行うことができる。

一般式 (30) で表される化合物から一般式 (31) で表される化合物への変換(工程VI-D)は、一般式 (33)



(式中 $R^9$ は前述したものと同意義を表し、 $X^2$ はハロゲン原子を表す) で表される化合物を用い、適当な溶媒、例えばベンゼン、トルエン、酢酸エチルあるいはこれらの混液等中、適当な銀塩、例えば酸化銀、トリフルオロ酢酸銀等の存在下、60～110℃で1～24時間反応させるか、あるいは無溶媒あるいは適当な溶媒、例え

ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等中、適当なハロゲン化剤、例えば塩化チオニル、臭化チオニル、オキシ塩化リン等を用い、0～100℃で0.5～12時間反応させた後、一般式(34)



(式中 $R^9$ は前述したものと同意義を表し、Mはナトリウムまたはカリウムを表す)で表される化合物を用い、適当な溶媒、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混液等中、0～100℃で0.5～12時間反応させることにより行うことができる。

一般式(31)で表される化合物から一般式(5)で表される化合物への変換(工程VI-E)は、適当な溶媒、例えば酢酸、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混液等中、適当なハロゲン化剤、例えば臭素、N-プロモスクシイミド、N-クロロスクシイミド等を用いて-20～120℃で2～72時間反応させて合成することができる。

また製造法I～Vにおいて、一般式(8)、(11)、(15)、(18)および(25)で表される化合物は、公知の方法、例えば、Tetrahedron Lett., 38, 3447(1997)、J. Org. Chem., 60, 7508(1995)、Chem. Rev., 95, 2457(1995)等に記載の方法により、容易に合成することができる。

一般式(1)で表される化合物、または製造法I～IIIにおける合成中間体である一般式(6)および一般式(7)で表される化合物において、 $R^2$ を必要に応じて他の置換基に変換することも公知の方法により行うことができる。例えば、一般式(1)で表される化合物の内、 $R^2$ がハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基である化合物は、無溶媒あるいは適当な溶媒、例えば水、酢酸あるいはこれらの混液等中、適当な酸、例えば塩酸、臭化水素酸等を用い、60～110℃で1～24時間反応させることにより、一般式(1)で表される化合物の内、 $R^2$ が水酸基である化合物に変換することができる。

また一般式(1)で表される化合物の内、 $R^2$ がニトロ基である化合物は、適当な溶媒、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混液等中、適当な触媒、例えば、パラジウム-炭素

、白金-炭素などを用い、常圧または必要に応じて加圧下、20～80℃にて1～72時間水素添加反応に付すことにより、一般式(1)で表される化合物の内、 $R^2$ がアミノ基である化合物に変換することができ、更に適当な溶媒、例えば、クロロホルム、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドあるいはこれらの混液等中、適当なアシル化剤、例えば、無水酢酸、塩化アセチル等、あるいは適当なスルホン化剤、例えばメタンスルホンクロリド、4-トルエンスルホンクロリド等を用い、無塩基あるいは適当な塩基、例えば、トリエチルアミン、ピリジンなどの存在下、0～80℃にて1～24時間反応させることにより、一般式(1)で表される化合物の内、 $R^2$ が置換基を有してもよいアミノ基である化合物に変換することができる。

同様にして、一般式(1)で表される化合物、または製造法I～IIIにおける合成中間体である一般式(6)および一般式(7)で表される化合物の内、 $R^4$ が一般式(4)であり、 $R^6$ が置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基または置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環であり、その置換基がハロゲン原子で置換されてもよい低級アルコキシ基またはニトロ基である化合物も水酸基、アミノ基および置換基を有してもよいアミノ基に変換することができる。

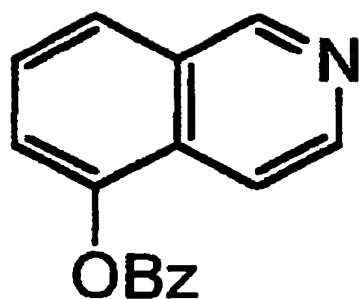
一般式(1)で表される化合物、または製造法I～IIIにおける合成中間体である一般式(7)および一般式(8)で表される化合物における $R^2$ 、および一般式(1)で表される化合物、または製造法I～IIIにおける合成中間体である一般式(6)および一般式(7)で表される化合物の内、 $R^4$ が一般式(3)であり、 $R^6$ が置換基を有してもよいフェニル基、置換基を有してもよいナフチル基または置換基を有してもよい5員若しくは6員の複素環およびその縮合環である化合物における置換基を必要に応じて他の置換基に変換する方法は、これらに限定されるものではない。

以下に、参考例、実施例および試験例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は、これらに限定されるものではない。

### 【0033】

#### 【実施例】

<参考例1> 5-ベンゾイルオキシイソキノリン

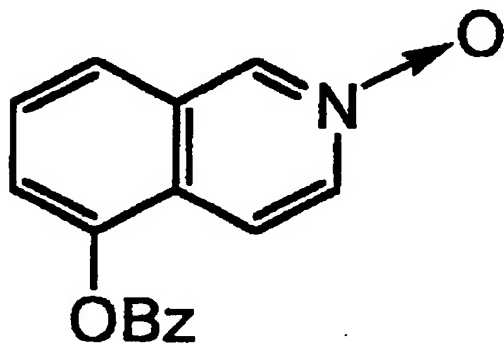


5-ヒドロキシイソキノリン(15.0g, 103mmol)のジクロロメタン(300mL)溶液にトリエチルアミン(10.9g, 108mmol)を加え、0℃に冷却した。攪拌下、塩化ベンゾイル(15.2g, 108mmol)を滴下し、室温に昇温させた。室温にて6時間攪拌後、ジクロロメタンを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を留去することにより、淡褐色液体の表題化合物を26.6g得た。収率定量的。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 7.68(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.75(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.79–7.85(3H, m), 8.12–8.16(1H, m), 8.28(2H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 8.55(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 9.45(1H, s).

#### 【0034】

<参考例2> 5-ベンゾイルオキシイソキノリンN-オキシド

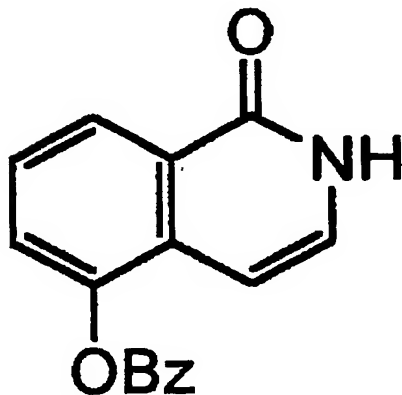


参考例1の化合物(1.92g, 7.70mmol)のジクロロメタン(100mL)溶液に3-クロロ過安息香酸(2.45g, 9.24mmol)を加え、室温にて6時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去することにより、淡褐色粉末の表題化合物を2.35g得た。収率定量的。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 7.61(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.67(2H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.75(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.82(1H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.86–7.88(2H, m), 8.14(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 8.26(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 9.07(1H, s).

【0035】

<参考例3> 5-ベンゾイルオキシ-1,2-ジヒドロ-1-オキソイソキノリン

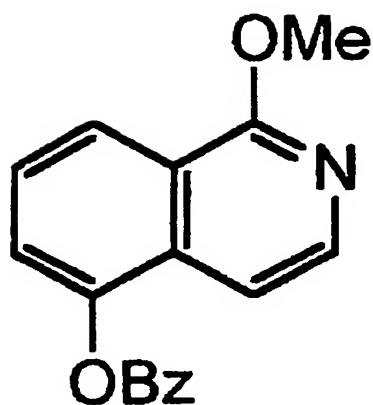


参考例2の化合物(29.9g、123mmol)に無水酢酸(100mL)を加え、4時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、エタノール(100mL)、水(50mL)を加え、30分間加熱還流した。溶媒を留去して得られた残渣にエタノールを加え、析出晶を濾取し、エタノールにて洗浄後、風乾することにより、褐色粉末の表題化合物を19.0g得た。収率64%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 6.40(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.21(1H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 7.57(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.64–7.72(3H, m), 7.81(1H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 8.16(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 8.23(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 11.45(1H, brs).

【0036】

<参考例4> 5-ベンゾイルオキシ-1-メトキシイソキノリン

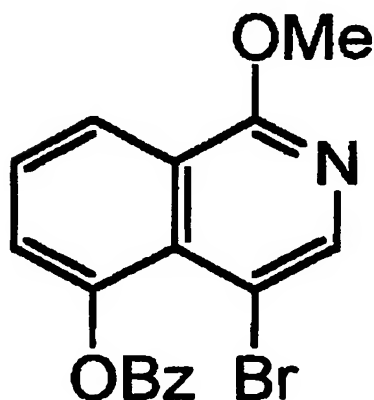


参考例3の化合物(22.1g、83.3mmol)のトルエン(300mL)溶液に酸化銀(I)(57.9g、250mmol)、ヨウ化メチル(30mL)を加え、8時間加熱還流した。反応液をセライトを用いて濾過し、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[ヘキサン:酢酸エチル(20:1→10:1)]にて精製することにより、無色粉末の表題化合物を9.83g得た。収率42%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 4.10(3H, s), 7.29(1H, d,  $J = 5.8\text{Hz}$ ), 7.66–7.73(3H, m), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.82(1H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 8.05(1H, d,  $J = 5.8\text{Hz}$ ), 8.16(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 8.26(2H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ).

【0037】

<参考例5> 5-ベンゾイルオキシ-4-ブromo-1-メトキシイソキノリン



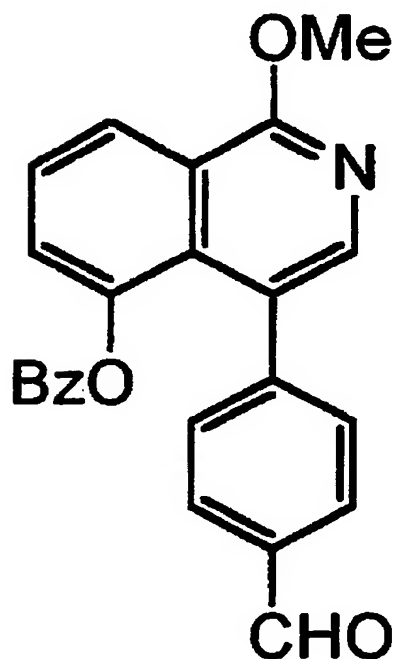
参考例4の化合物(9.83g、35.2mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(200mL)溶液を0℃に冷却し、攪拌下、N-ブロモスクシンイミド(6.39g、35.9mmol)を少量ずつ加えた。0℃にて30分間攪拌した後、室温に昇温し、16時間攪拌した。反応液を濃

縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[ヘキサン:酢酸エチル(20:1→10:1)]にて精製することにより、無色粉末の表題化合物を11.6g得た。収率92%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 4.10(3H, s), 7.66(2H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.77–7.82(3H, m), 8.22(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 8.26(1H, s), 8.28–8.32(1H, m).

【 0 0 3 8 】

<参考例6> 5-ベンゾイルオキシ-4-(4-ホルミルフェニル)-1-メトキシイソキノリン



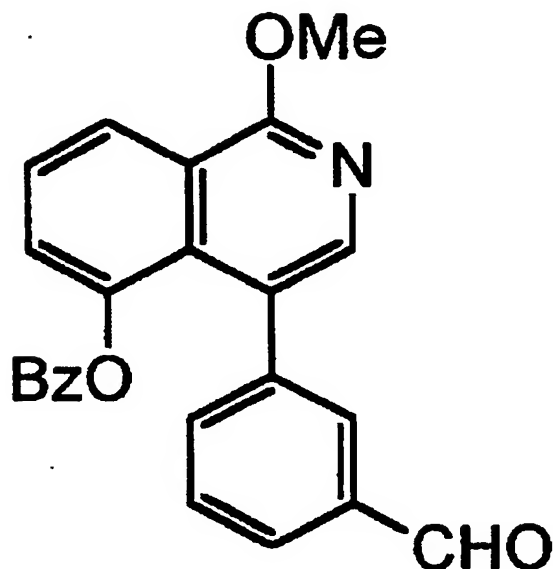
参考例5の化合物(20.0g、55.8mmol)および4-ホルミルフェニルホウ酸(12.6g、83.8mmol)のトルエン(50mL)懸濁液に、[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン(1:1)錯体(1.22g、1.67mmol)および2mol/L炭酸ナトリウム水溶液(55.8mL、112mmol)を加え、5時間加熱還流した。冷後、有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣に少量の酢酸エチルを加え、結晶を濾取し、酢酸エチルにて洗浄後、風乾することにより、黄色粉末の表題化合物を16.6g得た。収率78%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 4.15(3H, s), 7.30(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.42(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.51–7.55(5H, m), 7.68(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J = 7.8$

Hz), 8.32(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 9.59(1H, s).

【 0 0 3 9 】

<参考例7> 5-ベンゾイルオキシ-4-(3-ホルミルフェニル)-1-メトキシイソキノリン



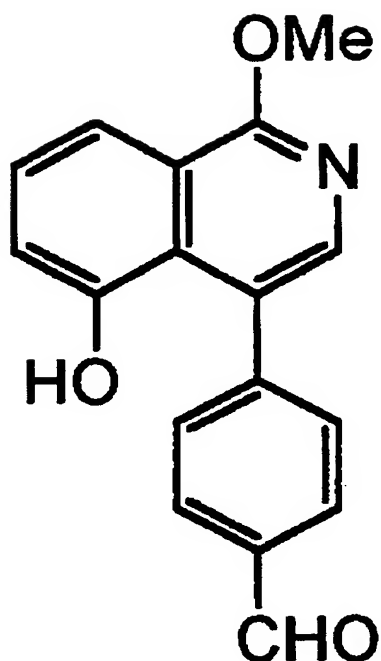
参考例5の化合物(3.58g、10.0mmol)および3-ホルミルフェニルホウ酸(2.55g、15.0mmol)を用い、参考例6と同様の方法により、無色粉末の表題化合物を2.91g得た。収率76%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 4.14(3H, s), 7.23–7.33(4H, m), 7.46–7.49(2H, m), 7.53–7.60(2H, m), 7.67(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 7.73–7.80(3H, m), 8.32(1H, dd,  $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$ ), 9.77(1H, s).

【 0 0 4 0 】

<参考例8> 4-(4-ホルミルフェニル)-5-ヒドロキシ-1-メトキシイソキノリン



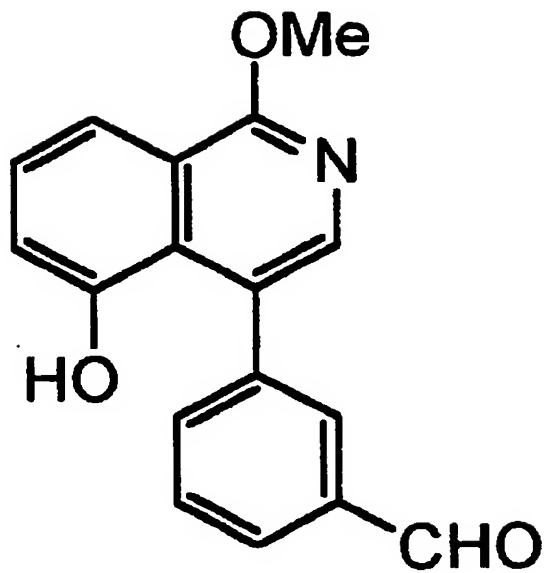


参考例6の化合物(6.65g、17.3mmol)のエタノール-水(2:1、150mL)懸濁液に、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液(17.3mL、17.3mmol)を加え、1時間加熱還流した。冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[ヘキサン:酢酸エチル=4:1]にて精製することにより、淡黄色粉末の表題化合物を2.08g得た。収率43%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 4.08(3H, s), 7.05(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.48(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.55(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.70(1H, s), 7.74(1H, dd,  $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$ ), 7.89(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 10.04(1H, s), 10.06(1H, s).

#### 【0041】

<参考例9> 4-(3-ホルミルフェニル)-5-ヒドロキシ-1-メトキシイソキノリン

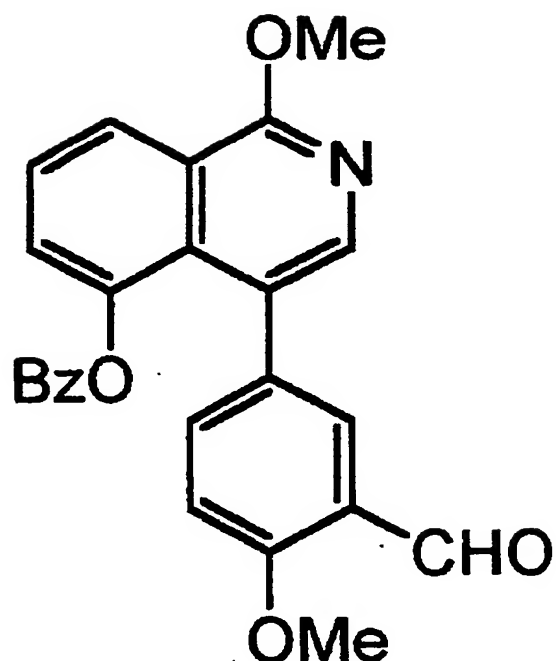


参考例7の化合物(4.46g、11.6mmol)を用い、参考例8と同様の方法により、淡黄色アモルファスの表題化合物を2.43g得た。収率75%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 4.07(3H, s), 7.04(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.47(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.58(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.66–7.70(2H, m), 7.74(1H, dd,  $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$ ), 7.85–7.87(2H, m), 10.06(1H, s) 9.80–10.20(1H, br).

【0042】

<参考例10> 5-ベンゾイルオキシ-4-(3-ホルミル-4-メトキシフェニル)-1-メトキシイソキノリン

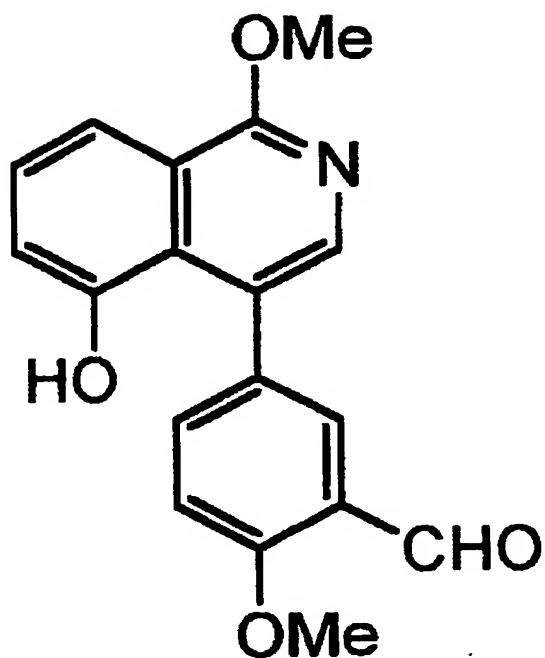


参考例5の化合物(1.79g、5.00mmol)および3-ホルミル-4-メトキシフェニルホウ酸(1.35g、7.50mmol)を用い、参考例6と同様の方法により、淡褐色粉末の表題化合物を317mg得た。収率15%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.55(3H, s), 4.18(3H, s), 6.54(1H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.29(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.35–7.40(2H, m), 7.53(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.60–7.67(3H, m), 7.74–7.76(2H, m), 8.34(1H, dd,  $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$ ), 10.20(1H, s).

### 【 0 0 4 3 】

<参考例11> 4-(3-ホルミル-4-メトキシフェニル)-5-ヒドロキシ-1-メトキシイソキノリン

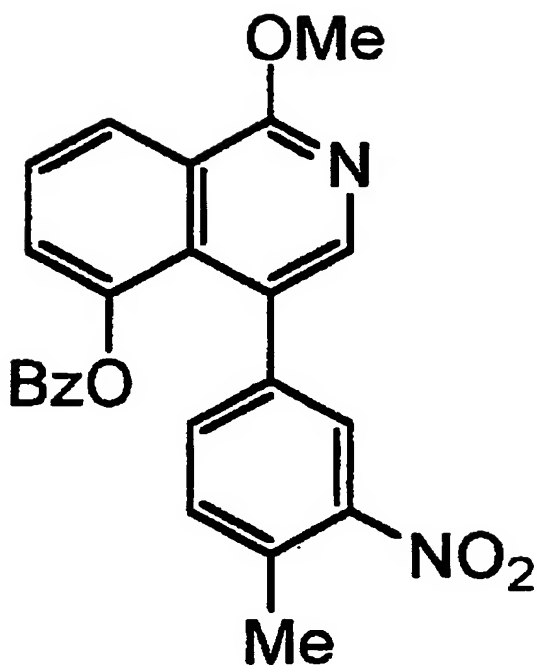


参考例10の化合物(315mg、762 $\mu$ mol)を用い、参考例8と同様の方法により、淡黄色粉末の表題化合物を192mg得た。収率81%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.97(3H, s), 4.06(3H, s), 7.03(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.22(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.45(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.60–7.65(3H, m), 7.72(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 10.42(1H, s).

【0044】

<参考例12> 5-ベンゾイルオキシ-1-メトキシ-4-(4-メチル-3-ニトロフェニル)イソキノリン

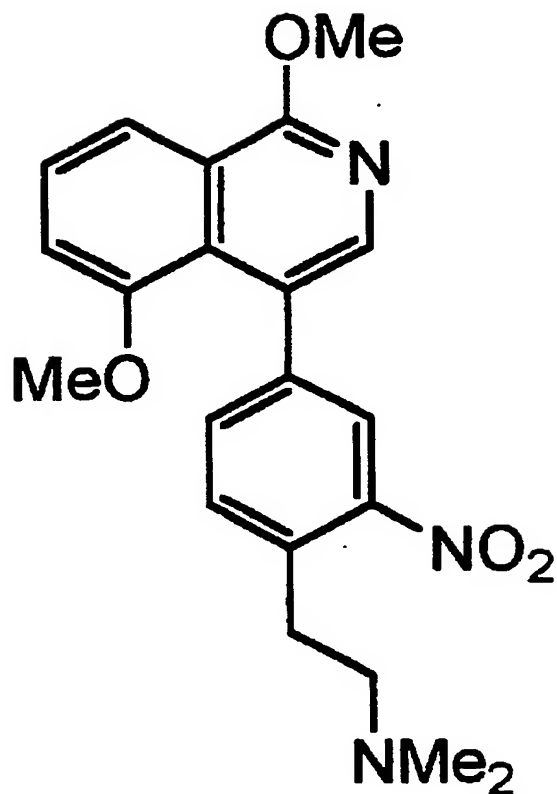


参考例5の化合物(2.51g、7.00mmol)および4-メチル-3-ニトロフェニルホウ酸(1.90g、10.5mmol)を用い、参考例6と同様の方法により、無色粉末の表題化合物を2.51g得た。収率87%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.04(3H, s), 4.14(3H, s), 7.14(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.38(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.46(1H, dd,  $J = 7.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.57(2H, dd,  $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$ ), 7.62–7.69(2H, m), 7.77–7.81(3H, m), 8.32(1H, dd,  $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$ ).

#### 【0045】

<参考例13> 1,5-ジメトキシ-4-[4-(2-ジメチルアミノ)エチル-3-ニトロフェニル]イソキノリン

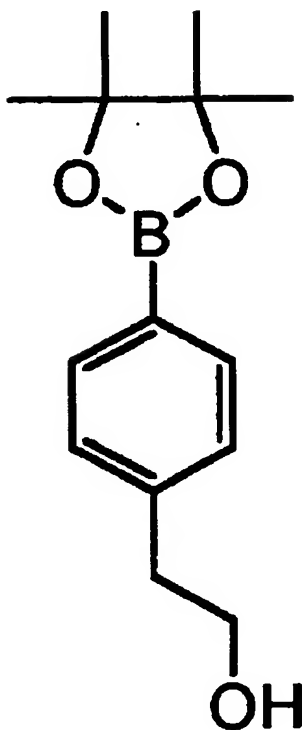


参考例12の化合物(2.07g、5.00mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)溶液に、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(3.32mL, 25.0mmol)を加え、6時間加熱環流した。冷後、反応液を減圧濃縮して得られた残渣にエタノール(50mL)次いで水素化ホウ素ナトリウム(567mg, 15.0mmol)を加え、5時間加熱環流した。冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[ヘキサン-酢酸エチル(1:1)→酢酸エチル-メタノール-トリエチルアミン(10:1:0.1)]にて精製することにより、褐色粘濁性液体の表題化合物を498mg得た。収率26%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.36(6H, s), 2.68(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.14(2H, brs), 3.56(3H, s), 4.16(3H, s), 7.02(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.36(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.48–7.53(2H, m), 7.78(1H, s), 7.88(1H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 7.95(1H, dd,  $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$ ).

【0046】

<参考例14> 2-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロラン-2-イル)フェニル]エタノール

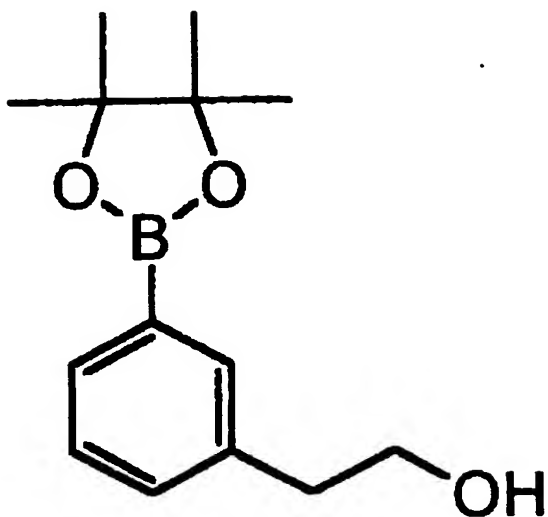


2-(4-ブロモフェニル)エタノール(500mg, 2.49mmol)のジメチルスルホキシド(5mL)溶液に、ビス(ピナコラート)ジボロン(632mg, 2.49mmol)、酢酸カリウム(733mg, 7.47mmol)および[1,1'-ビス(ジフェニルフォスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン(1:1)錯体(102mg, 124  $\mu$ mol)を加え、120℃にて5時間攪拌した。反応液に氷水およびトルエンを加え、不溶物を濾去した。有機層を分取し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[ヘキサン-酢酸エチル=1:1]にて精製することにより、淡黄色油状物の表題化合物を455mg得た。収率89%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.34(12H, s), 2.89(2H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 3.87(2H, q,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 7.25(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ).

【0047】

<参考例15> 2-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロラン-2-イル)フェニル]エタノール



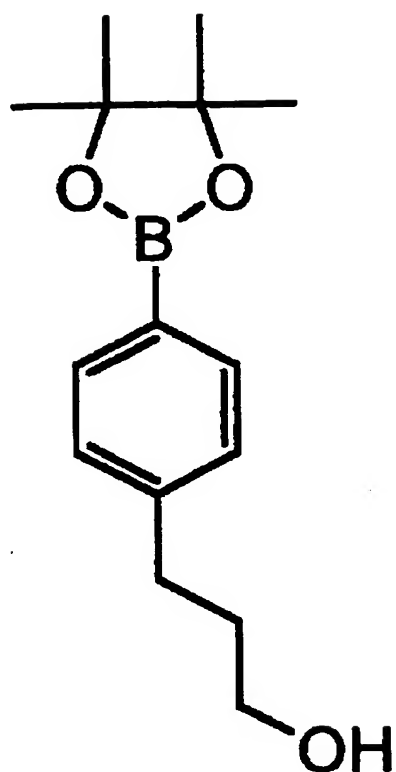
2-(3-ブロモフェニル)エタノール(4.17g, 20.7mmol)を用い、参考例14と同様の方法により、黄色油状物の表題化合物を3.98g得た。収率77%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 1.35(12H, s), 2.88(2H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 3.87(2H, q,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 7.32–7.37(2H, m), 7.67–7.69(2H, m).

【0048】

<参考例16> 3-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロラン-2-イル)フェニル]プロパノール



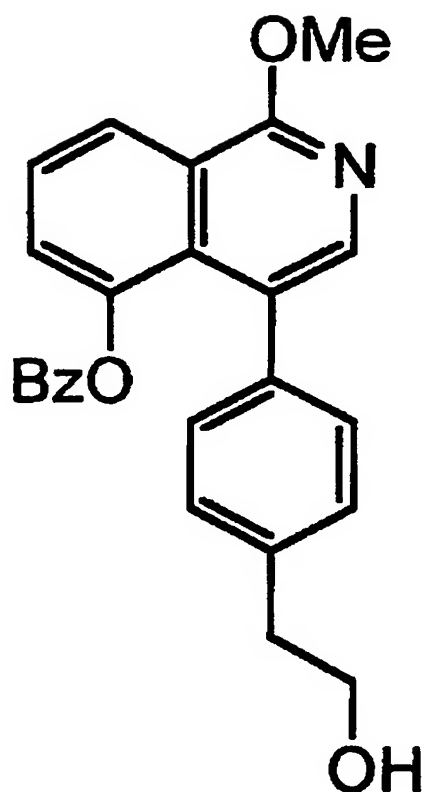


3-(4-ブロモフェニル)プロパノール(508mg, 2.36mmol)を用い、参考例14と同様の方法により、黄色油状物の表題化合物を229mg得た。収率37%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.34(12H, s), 1.86–1.93(2H, m), 2.70–2.75(2H, m), 3.65–3.69(2H, m), 7.22(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.74(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ).

【0049】

<参考例17> 5-ベンゾイルオキシ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1-メトキシイソキノリン

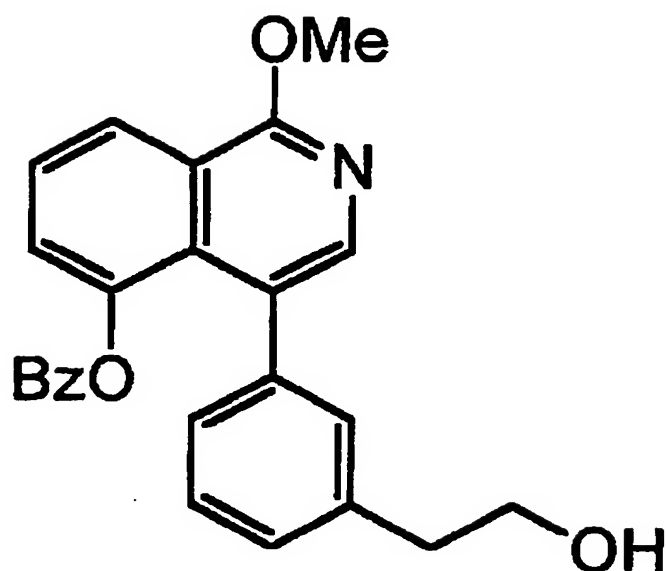


参考例5の化合物(634mg, 1.77mmol)および参考例14の化合物(440mg, 1.77mmol)を用い、参考例6と同様の方法により、淡黄色粉末の表題化合物を225mg得た。収率32%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.45(2H, t,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 3.53(2H, q,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 4.18(3H, s), 6.89(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.21(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.31(2H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.38(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.51–7.55(1H, m), 7.61(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.68(2H, dd,  $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$ ), 7.77(1H, s), 8.34(1H, dd,  $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$ ).

# 【0050】

<参考例18> 5-ベンゾイルオキシ-4-[3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-1-メトキシイソキノリン

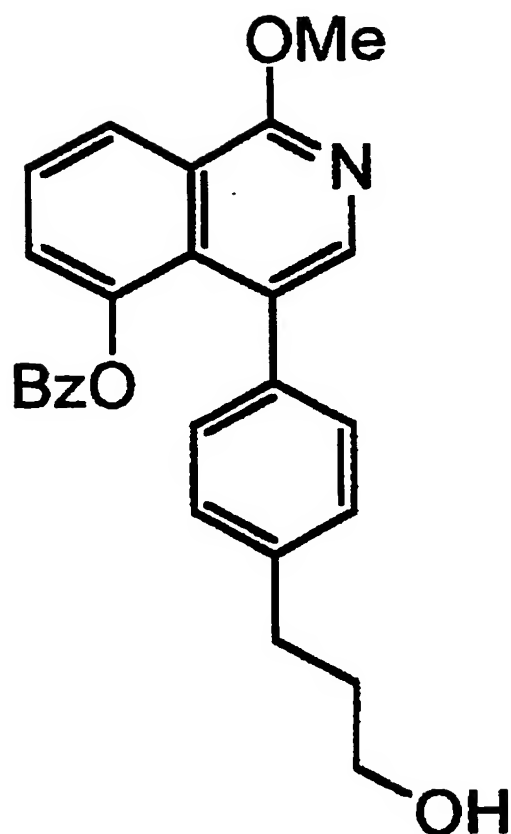


参考例5の化合物(5.07g, 14.2mmol)および参考例15の化合物(3.52g, 14.2mmol)を用い、参考例6と同様の方法により、黄色油状物の表題化合物を4.05g得た。収率71%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 2.54–2.64(2H, m), 3.64(2H, q,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 4.18(3H, s), 6.66(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.02(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.08(1H, s), 7.17–7.19(1H, m), 7.28–7.31(2H, m), 7.39(1H, dd,  $J = 7.3, 1.0\text{Hz}$ ), 7.49–7.54(1H, m), 7.59–7.63(3H, m), 7.77(1H, s), 8.34(1H, dd,  $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$ ).

# 【0051】

<参考例19> 5-ベンゾイルオキシ-4-[4-(3-ヒドロキプロピル)フェニル]-1-メトキシイソキノリン

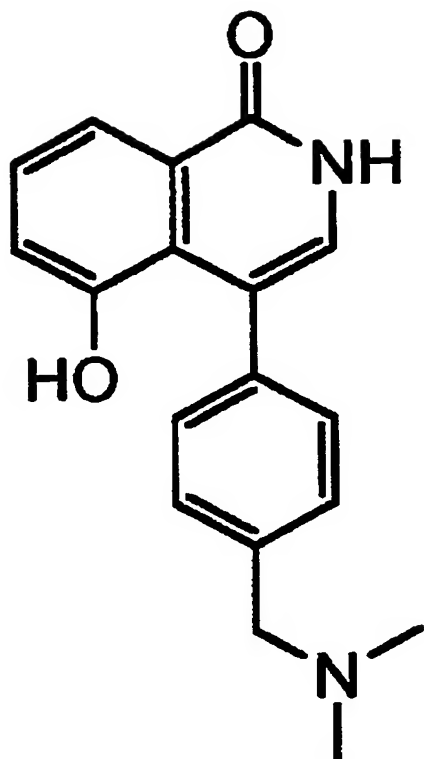


参考例5の化合物(5.12g, 14.3mmol)および参考例16の化合物(3.75g, 14.3mmol)を用い、参考例6と同様の方法により、淡黄色粉末の表題化合物を3.03g得た。収率51%。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \delta)$  : 1.52–1.59(2H, m), 2.27(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.53(2H, q,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 4.18(3H, s), 6.85(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.18(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.29(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.38(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.50(1H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.60(1H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.65(2H, dd,  $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$ ), 7.78(1H, s), 8.33(1H, dd,  $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$ ).

#### 【0052】

<実施例1> 1,2-ジヒドロ-4-[4-(ジメチルアミノメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-1-オキシイソキノリン



工程1: 参考例8の化合物(300mg, 1.07mmol)のメタノール(15mL)溶液に、2 mol/Lジメチルアミン-メタノール溶液(3.21mL, 6.42mmol)および塩化亜鉛(73.2mg, 537  $\mu$ mol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(67.2mg, 1.07mmol)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣に少量のジクロロメタンを加え、結晶を濾取し、ジクロロメタンにて洗浄後、風乾することにより、淡褐色粉末の4-[4-(ジメチルアミノメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-1-メトキシイソキノリンを262mg得た。収率79%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.19(6H, s), 3.43(2H, s), 4.06(3H, s), 7.01(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.25(4H, s), 7.44(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.64(1H, s), 7.71(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 9.88(1H, s)。

工程2: 4-[4-(ジメチルアミノメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-1-メトキシイソキノリン(102mg, 331  $\mu$ mol)の酢酸(15mL)溶液に、47%臭化水素酸(1.5mL)および水(1.5mL)を加え、1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水

を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて塩基性とした。析出晶を濾取し、水洗後、風乾することにより、褐色粉末の表題化合物を66.2mg得た。収率68%。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 2.17(6H, s), 6.73(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 7.20(4H, s), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.67(1H, bs), 11.27(1H, brs).

HR-MS ( $m/z$ ) : 294.1383 (+1.5mmu).

### 【0053】

<実施例2~44> 実施例1と同様の方法により、下記表13記載の化合物を得た。

【表13】



実施例	position	$\text{NR}^3\text{R}^4$	実施例	position	$\text{NR}^3\text{R}^4$
2	4	$\text{NEt}_2$	24	4	$\text{N(Me)CH}_2\text{CH}_2\text{-cyclohexenyl}$
3	4	$\text{NPr}_2$	25	4	$\text{NHEt}$
4	4	$\text{NBu}_2$	26	4	$\text{NH-Pr}$
5	4	$\text{N(pentyl)}_2$	27	4	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
6	4	$\text{N(Me)Pr}$	28	4	$\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$
7	4	$\text{N(Me)Bu}$	29	4	$\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$
8	4	$\text{N(Me)pentyl}$	30	4	$\text{NH-Ph}$
9	4	$\text{N(Me)hexyl}$	31	4	$\text{NHCH}_2\text{Ph}$
10	4	$\text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{OH)}_2$	32	4	pyrrolidin-1-yl
11	4	$\text{N(Me)Ph}$	33	4	piperidin-1-yl
12	4	$\text{N(Me)CH}_2\text{Ph}$	34	4	morpholin-1-yl
13	4	$\text{N(Me)CH}_2\text{Ph-4-OMe}$	35	4	piperazin-1-yl
14	4	$\text{N(Me)CH}_2\text{Ph-4-NMe}_2$	36	4	1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl
15	4	$\text{N(Me)CH}_2\text{Ph-4-NH}_2$	37	4	4-Ph-piperazin-1-yl
16	4	$\text{N(Et)CH}_2\text{Ph}$	38	4	4-Bn-piperazin-1-yl
17	4	$\text{N(CH}_2\text{CO}_2\text{H)CH}_2\text{Ph}$	39	4	4-piperidinopiperidin-1-yl
18	4	$\text{N(CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2)\text{CH}_2\text{Ph}$	40	3	$\text{NMe}_2$
19	4	$\text{N(Me)CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	41	3	$\text{NEt}_2$
20	4	$\text{N(Me)CH}_2\text{CH}_2\text{Ph-4-OMe}$	42	3	$\text{NPr}_2$
21	4	$\text{N(Me)CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$	43	3	pyrrolidin-1-yl
22	4	$\text{N(Me)-3-picoyl}$	44	3	piperidin-1-yl
23	4	$\text{N(Me)CH}_2\text{-cyclohexyl}$			

### 【0054】

## 《実施例2の化合物》

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.07(6H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.57(4H, q,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.64(2H, s), 6.38(1H, brs), 7.13(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 7.40–7.46(3H, m), 7.49(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 8.12(1H, dd,  $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$ ), 9.38(1H, brs).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$  : C, 73.48 ; H, 6.94 ; N, 8.57(%).

Found : C, 73.40 ; H, 6.83 ; N, 8.43(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 322.1681 (+0.0mmu).

## 【0055】

## 《実施例3の化合物》

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 0.85(6H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.43–1.48(4H, m), 2.36(4H, brs), 3.53(2H, s), 6.73(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.21(4H, s), 7.32(1H, t,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.61(1H, s), 11.28(1H, brs).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$  : C, 72.60 ; H, 7.62 ; N, 7.70(%).

Found : C, 72.48 ; H, 7.25 ; N, 7.67(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 350.1965 (–3.0mmu).

## 【0056】

## 《実施例4の化合物》

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 0.86(6H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.24–1.33(4H, m), 1.39–1.46(4H, m), 2.39(4H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 6.71(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.01(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 7.20(4H, s), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.58(1H, s), 11.24(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/8\text{H}_2\text{O}$  : C, 75.71 ; H, 8.01 ; N, 7.36(%).

Found : C, 75.65 ; H, 8.12 ; N, 7.32(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 378.2275 (–3.2mmu).

## 【0057】

## 《実施例5の化合物》

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 0.85(6H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.23–1.26(6H, m), 1.42–1.45(4H, m), 2.38(4H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 6.71(1H, s), 7.01(1H, dd

,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.20(4H, s), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.30–9.80(1H, br), 11.10–11.40(1H, br).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/8\text{H}_2\text{O}$ : C, 76.39; H, 8.44; N, 6.85(%).

Found: C, 76.36; H, 8.70; N, 6.80(%).

HR-MS ( $m/z$ ): 406.2613 ( $-0.7\text{mmu}$ ).

#### 【0058】

##### 《実施例6の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 0.88(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.45–1.54(2H, m), 2.12(3H, s), 2.31(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.45(2H, s), 6.73(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.20(4H, s), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.63(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$ : C, 74.09; H, 6.90; N, 8.64(%).

Found: C, 74.17; H, 6.97; N, 8.69(%).

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ): 323.1773 ( $+1.4\text{mmu}$ ).

#### 【0059】

##### 《実施例7の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 0.88(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.29–1.34(2H, m), 1.42–1.48(2H, m), 2.12(3H, s), 2.34(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.45(2H, s), 6.72(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.20(4H, s), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.62(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$ : C, 74.57; H, 7.21; N, 8.28(%).

Found: C, 74.50; H, 7.25; N, 8.35(%).

HR-MS ( $m/z$ ): 336.1815 ( $-2.3\text{mmu}$ ).

#### 【0060】

##### 《実施例8の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 0.87(3H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 1.26–1.30(4H, m), 1.40–1.55(2H, m), 2.11(3H, s), 2.34(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.45(2H, s), 6.73(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.00(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.20(4H, s), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.63(1H, s), 11.27(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).



z).

Anal. Calcd. for  $C_{22}H_{26}N_2O_2$ : C, 75.40; H, 7.48; N, 7.99(%).

Found: C, 75.21; H, 7.51; N, 8.07(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z): 351.2052 (-2.0mmu).

【0061】

《実施例9の化合物》

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 0.86(3H, t,  $J$  = 6.9Hz), 1.27-1.31(6H, m), 1.44-1.47(2H, m), 2.11(3H, s), 2.34(2H, t,  $J$  = 6.9Hz), 3.45(2H, s), 6.73(1H, d,  $J$  = 5.4Hz), 7.01(1H, d,  $J$  = 7.8Hz), 7.20(4H, s), 7.32(1H, t,  $J$  = 7.8Hz), 7.70(1H, d,  $J$  = 7.8Hz), 9.63(1H, s), 11.27(1H, d,  $J$  = 4.9Hz).

Anal. Calcd. for  $C_{23}H_{28}N_2O_2 \cdot 1/10H_2O$ : C, 75.42; H, 7.76; N, 7.65(%).

Found: C, 75.35; H, 7.74; N, 7.72(%).

HR-MS (m/z): 364.2126 (-2.5mmu).

【0062】

《実施例10の化合物》

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.57(4H, t,  $J$  = 6.4Hz), 3.46-3.51(4H, m), 3.66(2H, s), 4.39(2H, t,  $J$  = 5.4Hz), 6.73(1H, d,  $J$  = 5.9Hz), 7.00(1H, d,  $J$  = 7.8Hz), 7.19-7.26(4H, m), 7.32(1H, t,  $J$  = 7.8Hz), 7.77(1H, d,  $J$  = 7.8Hz), 9.65(1H, s), 11.27(1H, d,  $J$  = 5.9Hz).

Anal. Calcd. for  $C_{20}H_{22}N_2O_4 \cdot 3/10H_2O$ : C, 66.76; H, 6.33; N, 7.79(%).

Found: C, 66.79; H, 6.34; N, 7.66(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z): 355.1644 (-1.4 mmu).

【0063】

《実施例11の化合物》

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 3.03(3H, s), 4.59(2H, s), 6.62(1H, t,  $J$  = 7.3Hz), 6.71-6.76(3H, m), 6.99(1H, dd,  $J$  = 7.8, 1.0Hz), 7.11-7.22(6H, m), 7.31(1H, t,  $J$  = 7.8Hz), 7.76(1H, dd,  $J$  = 7.8, 1.0Hz), 9.65(1H, s), 11.27(1H, d,  $J$  = 5.9Hz).

Anal. Calcd. for  $C_{23}H_{20}N_2O_2 \cdot 4/5H_2O$ : C, 74.49; H, 5.87; N, 7.55(%).

Found : C, 74.42 ; H, 5.65 ; N, 7.42(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 357.1581 (-2.2mmu).

【0064】

《実施例12の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.12(3H, s), 3.51(2H, s), 3.53(2H, s), 6.74(1H, d, J = 5.4Hz); 6.99(1H, dd, J = 7.8, 1.0Hz), 7.22-7.39(10H, m), 7.77(1H, d, J = 7.8, 1.0Hz), 9.63(1H, s), 11.26(1H, d, J = 3.9Hz).

Anal. Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 1/3H<sub>2</sub>O : C, 76.57 ; H, 6.02 ; N, 7.44(%).

Found : C, 76.54 ; H, 6.01 ; N, 7.44(%).

HR-MS (m/z) : 370.1671 (-1.0mmu).

【0065】

《実施例13の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.09(3H, s), 3.46(2H, s), 3.48(2H, s), 3.74(3H, s), 6.74(1H, d, J = 5.4Hz), 6.91(2H, d, J = 8.3Hz), 7.00(1H, d, J = 7.8Hz), 7.21-7.33(7H, m), 7.75(1H, d, J = 7.8Hz), 9.63(1H, s), 11.27(1H, d, J = 5.4Hz).

Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 1/10H<sub>2</sub>O : C, 74.64 ; H, 6.06 ; N, 6.96(%).

Found : C, 74.56 ; H, 6.17 ; N, 6.95(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 401.1855 (-1.1mmu).

【0066】

《実施例14の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.08(3H, s), 2.87(6H, s), 3.41(2H, s), 3.46(2H, s), 6.69-6.71(3H, m), 6.95(1H, d, J = 7.3Hz), 7.16(2H, d, J = 8.3Hz), 7.20-7.29(5H, m), 7.72(1H, d, J = 7.3Hz), 11.23(1H, brs).

Anal. Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 1H<sub>2</sub>O : C, 72.37 ; H, 6.77 ; N, 9.74(%).

Found : C, 72.60 ; H, 6.38 ; N, 9.73(%).

HR-MS (m/z) : 413.2090 (-1.4 mmu).

【0067】

《実施例15の化合物》

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.06(3H, s), 3.44(2H, s), 4.94(2H, s), 6.53(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 6.69(1H, s), 6.92(1H, brs), 7.00(2H, d,  $J = 8.3$ ), 7.19–7.27 (5H, m), 7.69(1H, brs), 11.21(1H, brs).

HR-MS ( $m/z$ ) : 385.1805 (+1.5 mmu).

【0068】

《実施例16の化合物》

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.04(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.56(2H, s), 3.57(2H, s), 6.73(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 6.99(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.21–7.40(10H, m), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.59(1H, s), 11.25(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$  : C, 78.10 ; H, 6.29 ; N, 7.29(%).

Found : C, 77.88 ; H, 6.47 ; N, 7.28(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 384.1802 (–3.5mmu).

【0069】

《実施例17の化合物》

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.20(2H, s), 3.76(2H, s), 3.79(2H, s), 6.74(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.22–7.40(10H, m), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.64(1H, s), 11.28(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$  : C, 72.14 ; H, 5.37 ; N, 6.73(%).

Found : C, 72.13 ; H, 5.49 ; N, 6.71(%).

HR-FAB<sup>+</sup> ( $m/z$ ) : 415.1630 (–2.8mmu).

【0070】

《実施例18の化合物》

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.10(6H, s), 3.59(2H, s), 3.60(2H, s), 6.72–6.73(1H, m), 7.00(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.21–7.39(10H, m), 7.77(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 9.60(1H, s), 11.27(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$  : C, 75.06 ; H, 6.88 ; N, 9.73(%).

Found : C, 75.04 ; H, 6.92 ; N, 9.71(%).

HR-FAB<sup>+</sup> ( $m/z$ ) : 428.2350 (+1.2mmu).

【0071】

## 《実施例19の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.21(3H, s), 2.60–2.64(2H, m), 2.80(2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.54(2H, s), 6.72(1H, s), 7.00(1H, d,  $J = 6.9$ Hz), 7.15–7.33(10H, m), 7.77(1H, d,  $J = 8.3$ Hz), 9.65(1H, s), 11.26(1H, s).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$  : C, 77.49 ; H, 6.33 ; N, 7.23(%).

Found : C, 77.49 ; H, 6.41 ; N, 7.30(%).

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 385.1923 (+0.7mmu).

## 【0072】

## 《実施例20の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.19(3H, s), 2.55–2.59(2H, m), 2.71–2.75(2H, m), 3.53(2H, s), 3.71(3H, s), 6.73(1H, s), 6.84(2H, d,  $J = 8.3$ Hz), 6.99–7.01(1H, m), 7.10–7.21(6H, m), 7.31(1H, t,  $J = 7.8$ Hz), 7.77(1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 9.30–9.80(1H, br), 11.10–11.40(1H, br).

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 415.2039 (+1.8mmu).

## 【0073】

## 《実施例21の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.76–1.81(2H, m), 2.13(3H, s), 2.38(2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.62(2H, t,  $J = 7.3$ Hz), 3.46(2H, s), 6.72–6.74(1H, m), 7.01(1H, d,  $J = 7.8$ Hz), 7.15–7.34(10H, m), 7.78(1H, d,  $J = 7.8$ Hz), 9.64(1H, s), 11.28(1H, d,  $J = 5.4$ Hz).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$  : C, 78.01 ; H, 6.60 ; N, 7.00(%).

Found : C, 78.00 ; H, 6.58 ; N, 7.06(%).

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 399.2076 (+0.3mmu).

## 【0074】

## 《実施例22の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.12(3H, s), 3.53(2H, s), 3.57(2H, s), 6.74(1H, d,  $J = 5.9$ Hz), 7.00(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.22–7.28(4H, m), 7.31(1H, t,  $J = 7.8$ Hz), 7.39(1H, dd,  $J = 7.8, 4.9$ Hz), 7.76–7.79(2H, m), 8.48(1H, d,  $J = 4.9, 2.0$ Hz), 8.55(1H, d,  $J = 2.0$ Hz), 9.63(1H, s), 11.28(1H, d,  $J$

= 5.4Hz).

Anal. Calcd. for  $C_{23}H_{21}N_3O_2 \cdot 4/5H_2O$  : C, 71.60 ; H, 5.90 ; N, 10.89(%) .

Found : C, 71.52 ; H, 5.89 ; N, 10.84(%) .

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 409.1943 (+2.7 mmu) .

【 0 0 7 5 】

《実施例23の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 0.70—0.90(2H, m), 1.10—1.30(3H, m), 1.50—1.70(4H, m), 1.75—1.85(2H, m), 2.10(3H, s), 2.15(2H, d, J = 7.3Hz), 3.43(2H, s), 6.73(1H, d, J = 5.4Hz), 7.01(1H, d, J = 7.8Hz), 7.20(4H, s), 7.32(1H, t, J = 7.8Hz), 7.76—7.78(1H, m), 9.62(1H, s), 11.27(1H, d, J = 5.4Hz) .

Anal. Calcd. for  $C_{24}H_{28}N_2O_2 \cdot 1/2H_2O$  : C, 74.77 ; H, 7.58 ; N, 7.27(%) .

Found : C, 74.77 ; H, 7.37 ; N, 7.34(%) .

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 377.2219 (-1.0mmu) .

【 0 0 7 6 】

《実施例24の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.48—1.57(4H, m), 1.90—1.93(4H, m), 2.10—2.13(5H, m), 2.42—2.46(2H, m), 3.47(2H, s), 5.40(1H, s), 6.68(1H, s), 6.92(1H, s), 7.19(4H, s), 7.26(1H, t, J = 7.8Hz), 7.69(1H, d, J = 7.3Hz), 10.90—11.50(1H, br) .

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 415.2039 (+1.8mmu) .

【 0 0 7 7 】

《実施例25の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 1.23(3H, t, J = 7.3Hz), 6.73(1H, d, J = 5.9Hz), 7.06(1H, d, J = 7.3Hz), 7.33—7.42(5H, m), 7.79(1H, d, J = 7.8Hz), 8.71(1H, brs), 9.67(1H, s), 11.36(1H, d, J = 5.9Hz) .

HR-MS (m/z) : 294.1383 (+1.5mmu) .

【 0 0 7 8 】

《実施例26の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 0.88(3H, t, J = 7.3Hz), 1.41—1.50(2H, m), 3.69(2H

, s), 6.71(1H, s), 7.00(1H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 7.19(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.23(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.76–7.78(1H, m), 9.20–10.00(1H, br), 10.90–11.60(1H, br).

HR-MS ( $m/z$ ) : 308.1547 (+2.2mmu).

【0079】

《実施例27の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.60(2H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 3.49(2H, brs), 3.72(2H, s), 7.00(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.19–7.25(4H, m), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 11.28(1H, brs).

HR-MS ( $m/z$ ) : 310.1307 (–1.0mmu).

【0080】

《実施例28の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 1.03(6H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 2.58(4H, q,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 2.63–2.76(4H, m), 3.83(2H, s), 6.77(1H, s), 7.12(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.31–7.42(5H, m), 8.07(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) : 365.2134 (+3.1mmu).

【0081】

《実施例29の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.85(2H, s), 4.18(2H, s), 6.74(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.06(1H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 7.33–7.41(5H, m), 7.79(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.69(1H, s), 11.35(1H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ).

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 325.1163 (–2.5mmu).

【0082】

《実施例30の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 4.30(2H, s), 6.57(1H, brs), 6.67(2H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.71(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.00(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.08(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.21–7.33(5H, m), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.63(1H, s), 11.28(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) : 342.1353 (–1.6mmu).

## 【0083】

## 《実施例31の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 3.79(4H, brs), 6.72(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.23–7.41(10H, m), 7.78(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.63(1H, s), 11.29(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) : 356.1537 (+1.2mmu).

## 【0084】

## 《実施例32の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 1.72(4H, s), 3.62(2H, s), 6.73(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.99–7.01(1H, m), 7.22(4H, s), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.76–7.78(1H, m), 9.65(1H, s), 11.28(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) : 320.1518 (–0.7mmu).

## 【0085】

## 《実施例33の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 1.41(2H, brs), 1.51(4H, brs), 2.35(4H, brs), 6.73(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.20(4H, s), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 9.65(1H, s), 11.27(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) : 334.1694 (+1.3mmu).

## 【0086】

## 《実施例34の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.49(4H, brs), 3.58(2H, s), 3.74(4H, t,  $J = 4.9\text{Hz}$ ), 6.81(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ), 7.13(1H, dd,  $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$ ), 7.42–7.52(5H, m), 8.13(1H, dd,  $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$ ), 9.12(1H, brs).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$  : C, 68.95 ; H, 6.17 ; N, 8.04(%).

Found : C, 68.90 ; H, 6.15 ; N, 7.99(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 336.1468 (–0.6mmu).

## 【0087】

## 《実施例35の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 2.45(4H, brs), 2.91(4H, t,  $J = 4.8\text{Hz}$ ), 3.50(2H, s),

6.72(1H, s), 7.01(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 7.22(4H, s), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 9.64(1H, brs), 11.28(1H, brs).

HR-MS ( $m/z$ ) : 335.1650 (+1.6mmu).

【0088】

《実施例36の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.71(2H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 2.84(2H, t,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 3.58(2H, s), 3.67(2H, s), 6.75 (1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ), 7.00—7.02(2H, m), 7.09—7.11(3H, m), 7.23—7.34(5H, m), 7.78(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.65(1H, s), 11.28(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$  : C, 77.90 ; H, 5.84 ; N, 7.27(%) .

Found : C, 77.88 ; H, 5.93 ; N, 7.31(%) .

HR-MS ( $m/z$ ) : 382.1693 (+1.2mmu).

【0089】

《実施例37の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.55(4H, t,  $J = 4.9\text{Hz}$ ), 3.15(4H, t,  $J = 4.9\text{Hz}$ ), 3.55(2H, s), 6.74—6.79(2H, m), 6.93(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.01(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.19—7.24(6H, m), 7.32(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.67(1H, s), 11.27(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$  : C, 73.74 ; H, 6.27 ; N, 9.92(%) .

Found : C, 73.65 ; H, 6.33 ; N, 9.70(%) .

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 412.1999 (-2.6mmu).

【0090】

《実施例38の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.40(8H, brs), 3.46(2H, s), 3.47(2H, s), 6.73(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.20(1H, s), 7.22—7.34(6H, m), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.64(1H, s), 11.27(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$  : C, 75.89 ; H, 6.42 ; N, 9.83(%) .

Found : C, 75.84 ; H, 6.44 ; N, 9.77(%) .

HR-MS ( $m/z$ ) : 425.2122 (+1.9 mmu).



## 【0091】

## 《実施例39の化合物》

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 1.34—1.45(8H, m), 1.65(2H, d,  $J = 11.7\text{Hz}$ ), 1.88(2H, t,  $J = 11.7\text{Hz}$ ), 2.14(1H, t,  $J = 11.7\text{Hz}$ ), 2.41(4H, brs), 2.86(2H, d,  $J = 11.2\text{Hz}$ ), 6.71(1H, s), 6.96(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.17(4H, s), 7.28(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.72(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ).

HR-FAB<sup>+</sup> ( $m/z$ ) : 418.2523 (+2.8 mmu).

## 【0092】

## 《実施例40の化合物》

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 2.15(6H, s), 3.38(2H, s), 6.72(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.02(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.14—7.17(3H, m), 7.22—7.26(1H, m), 7.32(1H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.62(1H, s), 11.28(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/8\text{H}_2\text{O}$  : C, 72.89 ; H, 6.20 ; N, 9.44(%).

Found : C, 72.86 ; H, 6.24 ; N, 9.45(%).

## 【0093】

## 《実施例41の化合物》

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 0.97(6H, t,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 6.71(1H, brs), 7.01(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.12(1H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 7.19—7.23(3H, m), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 11.26(1H, brs).

HR-MS ( $m/z$ ) : 322.1663 (-1.8mmu).

## 【0094】

## 《実施例42の化合物》

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 0.82(6H, t,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 1.38—1.47(4H, m), 2.35(4H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.52(2H, s), 6.70(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 7.11(1H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 7.18—7.24(3H, m), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.57(1H, s), 11.24(1H, d,  $J = 4.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 74.63 ; H, 7.52 ; N, 7.91(%).

Found : C, 74.55 ; H, 7.81 ; N, 8.05(%).

HR-MS (m/z) : 350.1974 (-2.0mmu).

【0095】

《実施例43の化合物》

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.69(4H, s), 2.44(4H, s), 3.57(2H, s), 6.72(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.01(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.13(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.17-7.25(3H, m), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 9.63(1H, s), 11.28(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/10\text{H}_2\text{O}$  : C, 74.56 ; H, 6.32 ; N, 8.69(%).

Found : C, 74.55 ; H, 6.49 ; N, 8.60(%).

【0096】

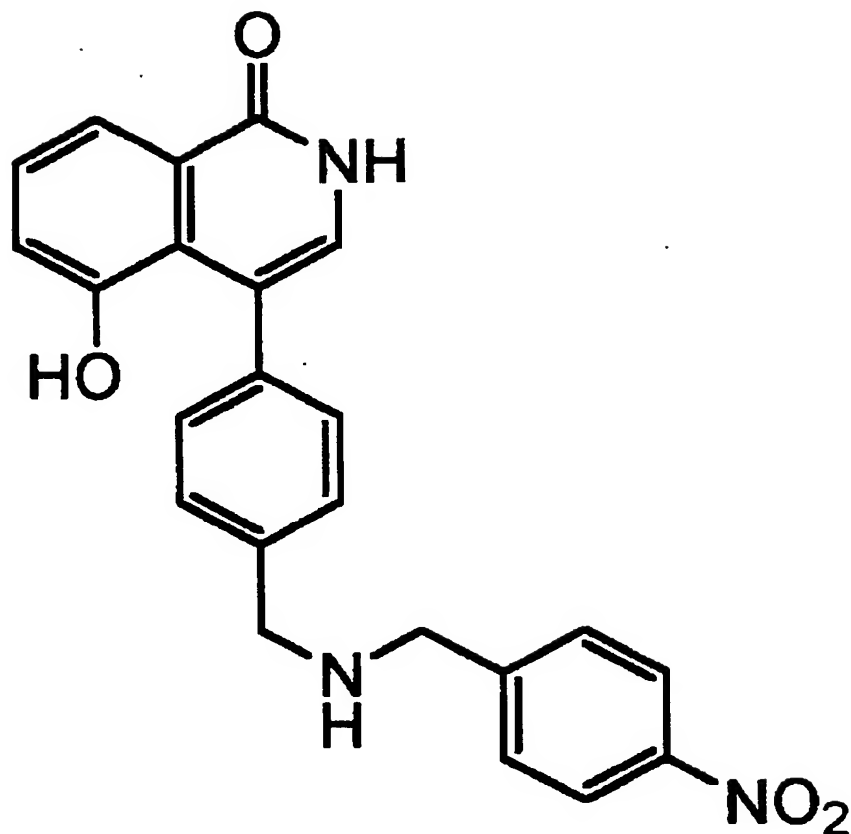
《実施例44の化合物》

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.37-1.82(6H, m), 2.89(2H, brs), 4.29(2H, brs), 6.83(1H, brs), 7.05(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.33-7.39(5H, m), 7.80(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 9.17(1H, brs), 9.71(1H, s), 11.40(1H, brs).

HR-MS (m/z) : 334.1700 (+1.9mmu).

【0097】

<実施例45> 1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[(4-ニトロベンジル)アミノメチル]フェニル]-1-オキシイソキノリン



参考例8の化合物(200mg, 716  $\mu$ mol)のメタノール(10mL)溶液に、塩化亜鉛(48.8mg, 358  $\mu$ mol)次いで4-ニトロベンジルアミン(654mg, 4.30mmol)を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム(27.1mg, 716  $\mu$ mol)を加え、室温にて1時間攪拌後、水素化ホウ素ナトリウム(27.1mg, 716  $\mu$ mol)を追加し、更に1時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸-47%臭化水素酸-水(8:1:1)混液(5ml)を加え、1時間加熱環流した。冷後、反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にてpH8とした後、酢酸エチルを加え、室温にて15分間攪拌した。析出晶を濾取し、水、酢酸エチルにて順次洗浄後、風乾した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ[酢酸エチル-メタノール-トリエチルアミン=10:1:1]に付し、黄褐色粉末の表題化合物を76.2mg得た。収率26%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.74(2H, s), 3.88(2H, s), 6.72(1H, d,  $J$  = 5.9Hz), 7.01-7.03(1H, m), 7.22(2H, d,  $J$  = 7.8Hz), 7.28(2H, d,  $J$  = 8.3Hz), 7.32(1

H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.67(2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,  $J = 8.3, 1.5\text{Hz}$ ), 8.22(2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 9.63(1H, s), 11.28(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 4/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 66.43 ; H, 4.99 ; N, 10.11(%).

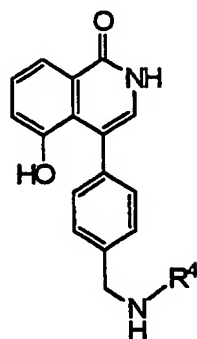
Found : C, 66.44 ; H, 4.75 ; N, 10.39(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 402.1439 (-1.5mmu).

【0098】

<実施例46~57> 実施例45と同様の方法により、下記表14記載の化合物を得た。

【表14】



実施例	R <sup>4</sup>	実施例	R <sup>4</sup>
46	CH <sub>2</sub> Ph-4-CO <sub>2</sub> H	52	CH <sub>2</sub> Ph-3,4-(OMe) <sub>2</sub>
47	CH <sub>2</sub> Ph-4-Cl	53	CH <sub>2</sub> Ph-3,4,5-(OMe) <sub>3</sub>
48	CH <sub>2</sub> Ph-4-NMe <sub>2</sub>	54	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph-4-OH
49	CH <sub>2</sub> Ph-4-NH <sub>2</sub>	55	4-picoyl
50	CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe	56	3-picoyl
51	CH <sub>2</sub> Ph-3-OMe	57	CH <sub>2</sub> -cyclohexyl

【0099】

《実施例46の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.72(2H, s), 3.80(2H, s), 6.72(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ), 7.01(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.27(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.49(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.91(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.66(1H, s), 11.28(1H, d,  $J = 4.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$  : C, 69.89 ; H, 5.18 ; N, 6.79(%).

Found : C, 69.90 ; H, 5.02 ; N, 6.77(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 401.1439 (-1.2mmu).

【0100】

《実施例47の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 3.68(2H, s), 3.71(2H, s), 7.01(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.21(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.26(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.32(1H, t,  $J = 7.8$

Hz), 7.39–7.42(4H, m), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 9.40–9.70(1H, br),  
11.10–11.50(1H, br).

HR-FAB<sup>+</sup> ( $m/z$ ) : 390.1103 (–3.2mmu).

【0101】

《実施例48の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 2.86(6H, s), 3.60(2H, s), 3.67(2H, s), 6.68–6.70(2H, m), 7.00(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.17(2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.20(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.24(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.30(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.74(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.50–10.20(1H, br), 11.10–11.50(1H, br).

HR-FAB<sup>+</sup> ( $m/z$ ) : 400.1999 (–2.6mmu).

【0102】

《実施例49の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 3.54(2H, s), 3.67(2H, s), 4.90(2H, s), 6.52(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 6.71(1H, s), 6.99–7.01(3H, m), 7.20(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.25(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.60(1H, s), 11.25(1H, s).

Anal. Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 2/5H<sub>2</sub>O : C, 72.96 ; H, 5.80 ; N, 11.10(%)

Found : C, 73.03 ; H, 5.81 ; N, 10.91(%)

HR-FAB<sup>+</sup> ( $m/z$ ) : 372.1711 (–0.1mmu).

【0103】

《実施例50の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 3.65(2H, s), 3.68(2H, s), 3.74(3H, s), 6.72(1H, s), 6.89(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.19–7.34(7H, m), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.61(1H, s), 11.26(1H, s).

Anal. Calcd. for C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 1/2H<sub>2</sub>O : C, 72.89 ; H, 5.86 ; N, 7.08(%)

Found : C, 72.95 ; H, 5.73 ; N, 7.17(%)

HR-MS ( $m/z$ ) : 386.1607 (–2.3mmu).

【0104】

《実施例51の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.69(4H, s), 3.75(3H, s), 6.72(1H, s), 6.80(1H, dd,  $J = 7.8, 2.0\text{Hz}$ ), 6.94(1H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.20–7.27(5H, m), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77–7.79(1H, m), 9.50–9.70(1H, br), 11.20–11.40(1H, br).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$  : C, 74.02 ; H, 5.78 ; N, 7.19(%).

Found : C, 74.05 ; H, 5.83 ; N, 7.18(%).

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 387.1691 (–1.8mmu).

【 0 1 0 5 】

《実施例52の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.65(2H, s), 3.68(2H, s), 3.73(3H, s), 3.75(3H, s), 6.84–6.90(2H, m), 6.99–7.02(2H, m), 7.21(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.26(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.61(1H, s), 11.26(1H, s).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 71.48 ; H, 5.85 ; N, 6.67(%).

Found : C, 71.49 ; H, 5.82 ; N, 6.63(%).

HR-FAB $^+$ ( $m/z$ ) : 417.1834 (+2.0mmu).

【 0 1 0 6 】

《実施例53の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.63(3H, s), 3.66(2H, s), 3.70(2H, s), 3.77(6H, s), 6.69(2H, s), 6.72(1H, s), 7.01(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.21(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.27(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.78(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.62(1H, s), 11.27(1H, s).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 69.38 ; H, 5.91 ; N, 6.22(%).

Found : C, 69.35 ; H, 5.88 ; N, 6.25(%).

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 447.1943 (+2.3mmu).

【 0 1 0 7 】

《実施例54の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.62–2.72(4H, m), 3.72(2H, s), 6.66(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 6.71(1H, s), 6.99–7.01(3H, m), 7.22(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,

$J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.76–7.78(1H, m), 9.13(1H, s), 9.60(1H, brs), 11.27(1H, brs).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ : C, 73.90; H, 5.79; N, 7.18(%).

Found: C, 73.86; H, 5.95; N, 7.16(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z): 387.1698 (–1.0mmu).

### 【0108】

#### 《実施例55の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 3.70(2H, s), 3.75(2H, s), 6.72(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.01(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.21(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.27(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.39(2H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.77–7.79(1H, m), 8.50(2H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 9.61(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ : C, 72.71; H, 5.45; N, 11.56(%).

Found: C, 72.71; H, 5.49; N, 11.42(%).

HR-MS (m/z): 351.1469 (–0.8mmu).

### 【0109】

#### 《実施例56の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 3.80(2H, s), 3.83(2H, s), 6.72(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.03(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.24(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.29–7.34(2H, m), 7.39(1H, dd,  $J = 7.8, 4.9\text{Hz}$ ), 7.77–7.83(2H, m), 8.49(1H, d,  $J = 4.4\text{Hz}$ ), 8.58(1H, s), 9.63(1H, s), 11.29(1H, d,  $J = 3.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 4/5\text{H}_2\text{O}$ : C, 71.07; H, 5.58; N, 11.30(%).

Found: C, 70.95; H, 5.46; N, 11.24(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z): 358.1588 (+3.3mmu).

### 【0110】

#### 《実施例57の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 0.80–1.00(2H, m), 1.10–1.30(3H, m), 1.40–1.50(1H, m), 1.60–1.80(5H, m), 2.37(2H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 3.70(2H, s), 6.71(1H, s), 7.01(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.19(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.24(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.40–9.70(1H, br), 1

1.00—11.50(1H, br).

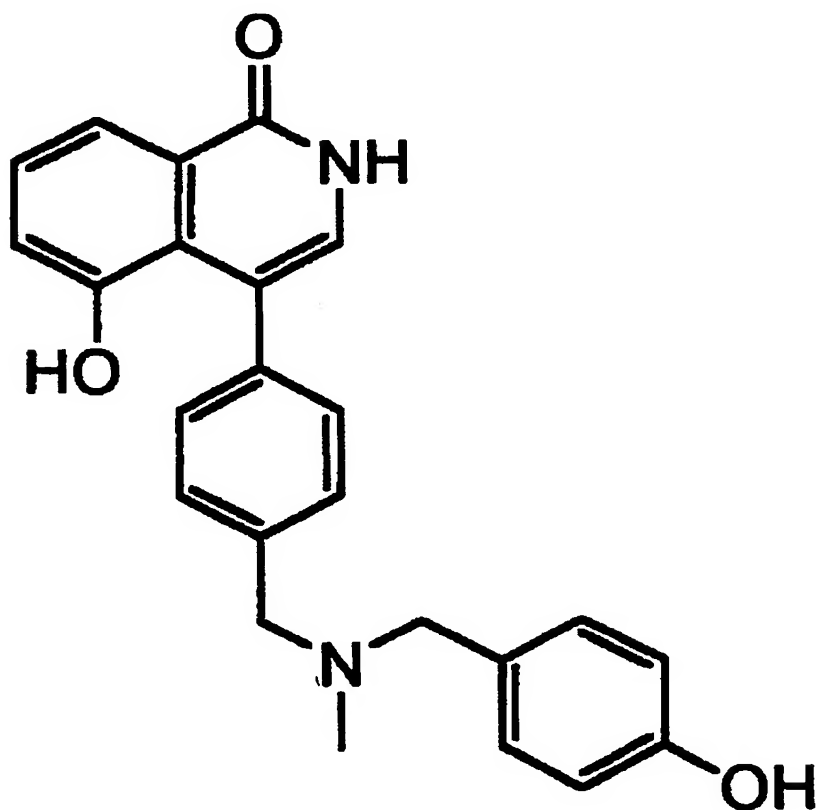
Anal. Calcd. for  $C_{23}H_{26}N_2O_2 \cdot 1/3H_2O$ : C, 74.97; H, 7.29; N, 7.60(%).

Found: C, 74.85; H, 7.30; N, 7.81(%).

HR-MS (m/z): 362.1983 (-1.1mmu).

【0111】

<実施例58> 1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチル]アミノメチル]フェニル]-1-オキシソキノリン



実施例13の化合物(168mg, 420  $\mu$ mol)の酢酸(4mL)溶液に、47%臭化水素酸(2mL)を加え、6時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にてpH8とした。これを酢酸エチル-メタノール混液(10:1)にて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣に少量の酢酸エチルを加え、結晶を濾取し、酢酸エチルにて洗浄後、風乾することにより、無色粉末の表題化合物を130mg得た。収率79%。

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.08(3H, s), 3.40(2H, s), 3.47(2H, s), 6.71—6.74(3



H, m), 6.99(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.14(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.21(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.25(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.27(1H, s), 9.63(1H, s), 11.27(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

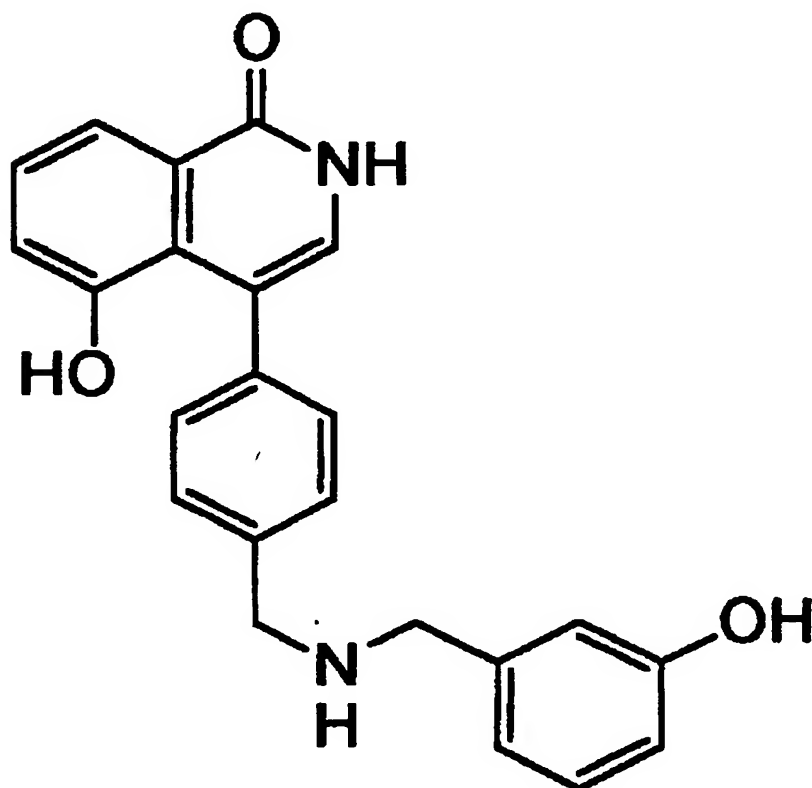
Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 73.90 ; H, 5.79 ; N, 7.18(%).

Found : C, 73.93 ; H, 5.75 ; N, 7.13(%).

HR-FAB<sup>+</sup> ( $m/z$ ) : 387.1704 ( $-0.4\text{mmu}$ ).

【0112】

<実施例59> 1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[(3-ヒドロキシベンジル)アミノメチル]フェニル]-1-オキシイソキノリン



実施例51の化合物(100mg、259  $\mu\text{mol}$ )を用い、実施例58と同様の方法により、淡褐色粉末の表題化合物を76.7mg得た。収率79%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 3.63(2H, s), 3.68(2H, s), 6.72–6.80(3H, m), 7.00(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.08–7.11(1H, m), 7.21(2H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 7.26(2H, d,  $J = 6.9\text{Hz}$ ), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 9.26(1H, s), 9.62(1H, s), 11.27(1H, s).

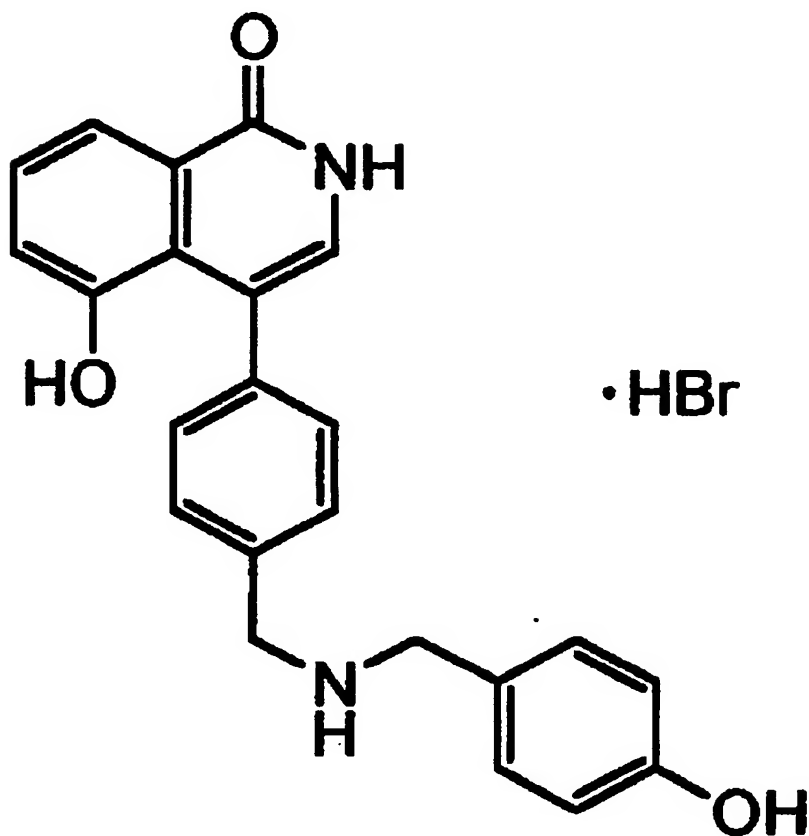
Anal. Calcd. for  $C_{23}H_{20}N_2O_3 \cdot 1/6H_2O$  : C, 73.58 ; H, 5.46 ; N, 7.46(%) .

Found : C, 73.56 ; H, 5.47 ; N, 7.41(%) .

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 373.1533 (-1.9mmu) .

【 0 1 1 3 】

<実施例60> 1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[(4-ヒドロキシベンジル)アミノメチル]フェニル]-1-オキシイソキノリン臭化水素酸塩



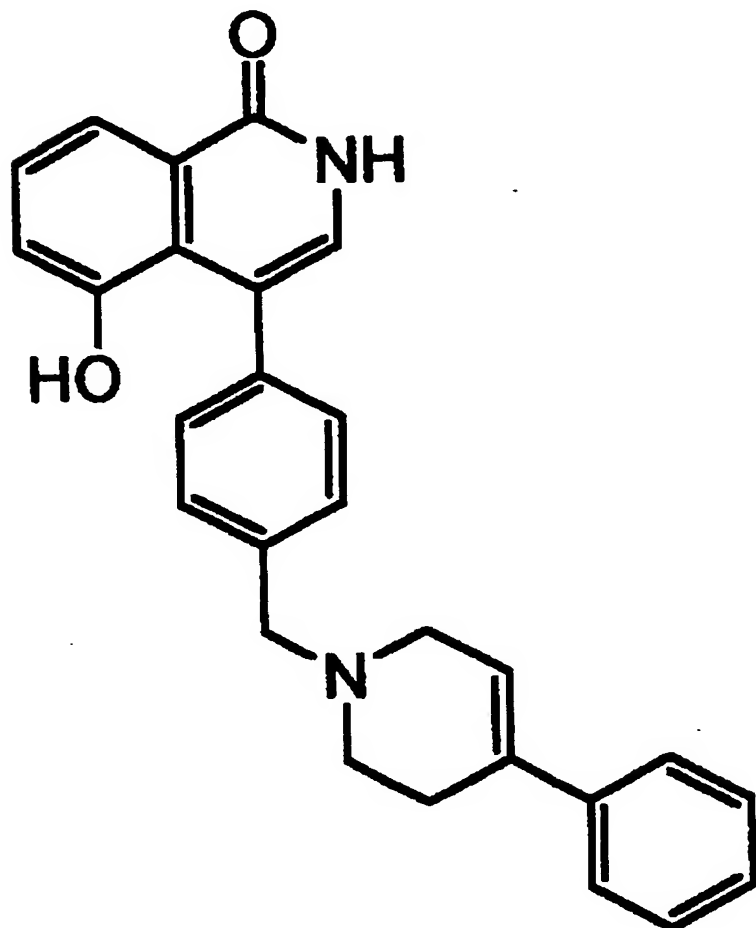
実施例50の化合物(195mg、505  $\mu$ mol)の酢酸(4mL)溶液に、47%臭化水素酸(2mL)を加え、8時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水を加え、析出晶を濾取し、水洗後、風乾することにより、無色粉末の表題化合物を208mg得た。収率91%。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 3.98(2H, s), 4.06(2H, s), 6.73(1H, d, J = 5.4Hz), 6.80(2H, d, J = 8.3Hz), 7.06(1H, dd, J = 7.8, 1.0Hz), 7.27-7.39(7H, m), 7.79(1H, dd, J = 7.8, 1.0Hz), 9.61(1H, s), 9.64(1H, s), 11.33(1H, d, J = 5.4Hz) .

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z): 373.1568 (+1.6mmu).

【0114】

<実施例61> 1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソ-4-[4-[(4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)メチル]フェニル]イソキノリン



参考例8の化合物(200mg, 716  $\mu$ mol)および4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン(762mg, 4.30mmol)を用い、実施例1と同様の方法により、無色粉末の表題化合物を126mg得た。収率42%。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 2.69(2H, s), 3.10(2H, d, J = 2.9Hz), 3.61(2H, s), 6.17(1H, s), 6.75(1H, d, J = 3.3Hz), 7.01(1H, d, J = 7.8Hz), 7.18–7.35(8H, m), 7.43–7.45(2H, m), 7.76–7.78(1H, m), 9.68(1H, s), 11.27(1H, s).

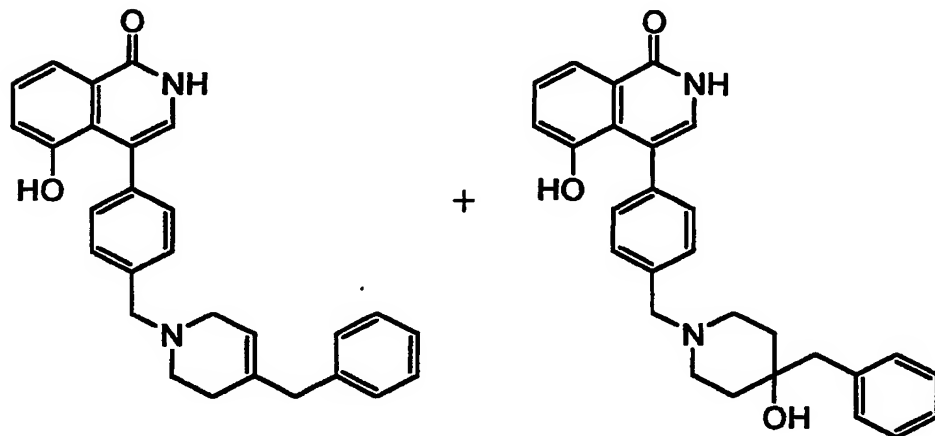
Anal. Calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 3/5H<sub>2</sub>O: C, 77.34; H, 6.06; N, 6.68(%).

Found: C, 77.31; H, 5.91; N, 6.69(%).

HR-MS (m/z): 408.1829 (–0.9mmu).

## 【0115】

<実施例62> 4-[4-[(4-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)メチル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン および 4-[4-[(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジノ)メチル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン



参考例8の化合物(200mg, 716  $\mu$ mol)および4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン(822mg, 4.30mmol)を用い、実施例1と同様の方法により、無色粉末の4-[4-[(4-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)メチル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリンを51.9mg(収率17%)、および4-[4-[(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジノ)メチル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリンを164mg(収率52%)得た。

4-[4-[(4-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)メチル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.95(2H, s), 2.89(2H, s), 3.26(2H, s), 3.52(2H, s), 5.40(1H, s), 6.72(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.98–7.00(1H, m), 7.16–7.23(7H, m), 7.27–7.33(3H, m), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.63(1H, s), 11.27(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$  : C, 77.93 ; H, 6.31 ; N, 6.49(%) .

Found : C, 78.07 ; H, 6.32 ; N, 6.44(%) .

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 423.2076 (+0.4mmu) .

4-[4-[(4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジノ)メチル]フェニル]-1,2-ジヒドロ-5-

-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.35–1.38 (2H, m), 1.47–1.54 (2H, m), 2.27–2.32 (2H, m), 2.67 (2H, s), 3.43 (2H, s), 4.14 (1H, s), 6.72 (1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.99–7.00 (1H, m), 7.16–7.27 (9H, m), 7.31 (1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.62 (1H, s), 11.26 (1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

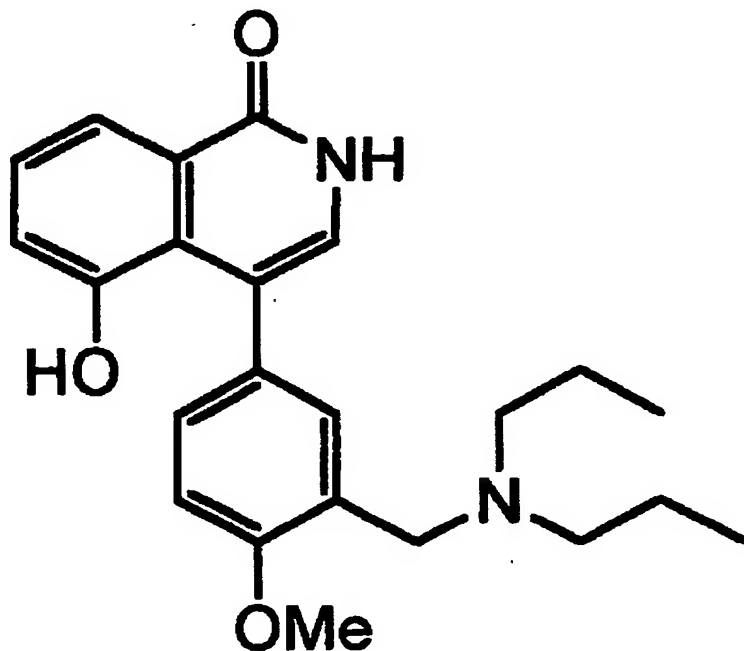
Anal. Calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 75.72 ; H, 6.45 ; N, 6.31(%).

Found : C, 75.71 ; H, 6.52 ; N, 6.31(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 441.2159 (–1.9mmu).

【0116】

<実施例63> 1,2-ジヒドロ-4-[3-(ジプロピルアミノ)メチル-4-メトキシフェニル]-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン



参考例11の化合物(190mg, 614  $\mu\text{mol}$ )およびジプロピルアミン(506  $\mu\text{L}$ , 3.69mmol)を用い、実施例1と同様の方法により、無色粉末の表題化合物を148mg得た。収率62%。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0.80 (6H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.36–1.43 (4H, m), 2.35 (4H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 3.51 (2H, s), 3.78 (2H, s), 6.67 (1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, dd,  $J = 8.3, 2.$

4Hz), 7.25(1H, d,  $J = 2.4\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.75–7.77(1H, m),  
9.49(1H, s), 11.20(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

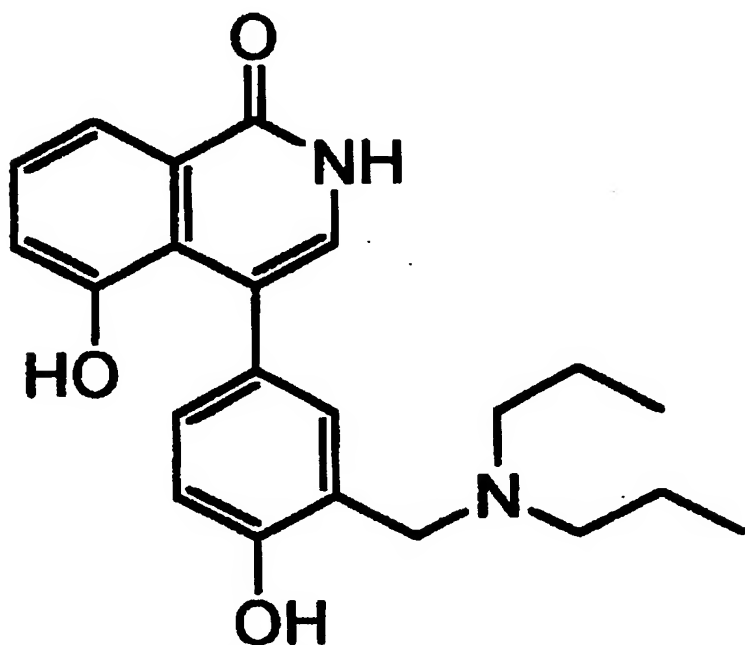
Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 71.92 ; H, 7.45 ; N, 7.29(%) .

Found : C, 71.86 ; H, 7.46 ; N, 7.14(%) .

HR-MS ( $m/z$ ) : 380.2090 ( $-1.0\text{mmu}$ ) .

【0117】

<実施例64> 1,2-ジヒドロ-4-[3-(ジプロピルアミノ)メチル-4-ヒドロキシフェニル]-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン



実施例63の化合物(84.6mg, 222  $\mu\text{mol}$ )のジクロロメタン(5mL)溶液に、1mol/L三  
臭化ホウ素–ジクロロメタン溶液(1.11mL, 1.11mmol)を加え、24時間加熱還流し  
た。冷後、反応液を氷水に注ぎ、炭酸ナトリウムを用いて、pH8とした。これを  
ジクロロメタンを用いて抽出し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去し  
た。得られた残渣をクロマトレックスNHカラムクロマトグラフィ[酢酸エチル–  
メタノール=20:1]にて精製することにより、無色粉末の表題化合物を69.8mg得た  
。収率86%。

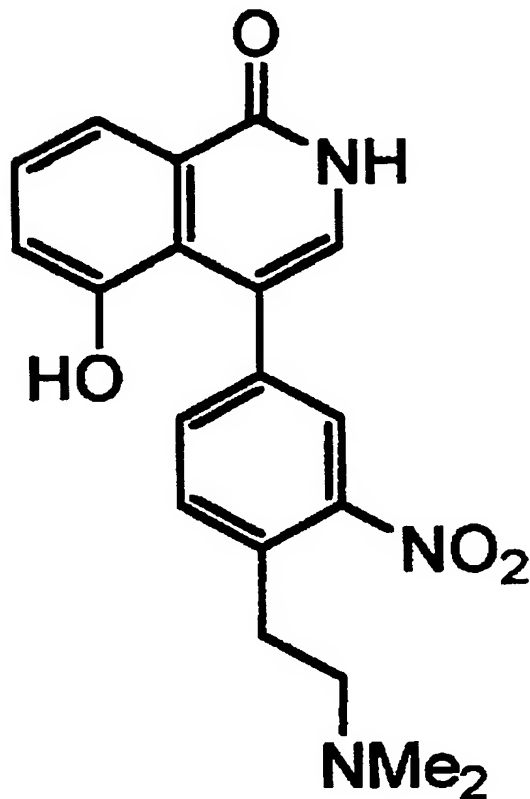
$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 0.85(6H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.47–1.53(4H, m), 2.42–2.  
46(4H, m), 3.70(2H, s), 6.62(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 6.67(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ),  
6.95–7.01(3H, m), 7.30(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.76(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 9.20

-9.80(1H, br), 11.19(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).

HR-MS ( $m/z$ ) : 366.1954 (-1.0mmu).

【0118】

<実施例65> 1,2-ジヒドロ-4-[4-(2-ジメチルアミノ)エチル-3-ニトロフェニル]-5-ヒドロキシ-1-オキシソキノリン



参考例13の化合物(574mg, 1.50mmol)を用い、実施例64と同様の方法により、黄色粉末の表題化合物を61.5mg得た。収率11%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.20(6H, s), 2.98(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 6.89(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.04(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.35(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.45(1H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.55(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 7.77-7.79(2H, m), 9.90(1H, s), 11.42(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

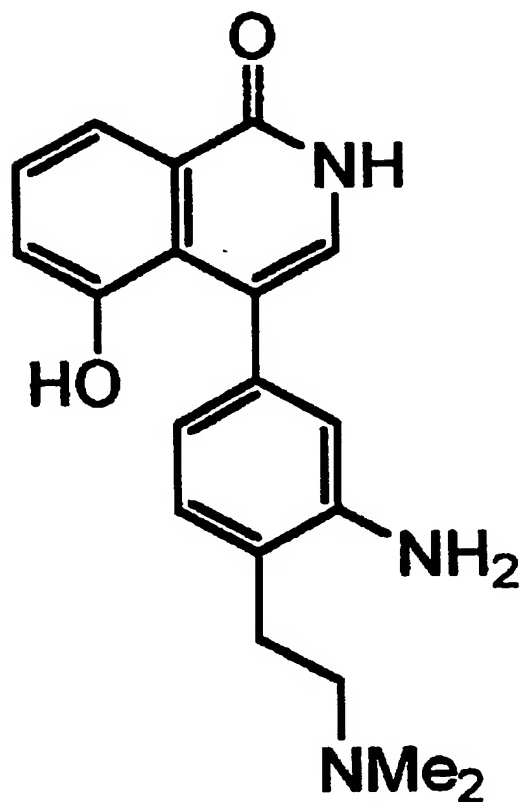
Anal. Calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$  : C, 63.50 ; H, 5.52 ; N, 11.69(%).

Found : C, 63.51 ; H, 5.64 ; N, 11.53(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 353.1413 (-1.0mmu).

【0119】

<実施例66> 4-[3-アミノ-4-(2-ジメチルアミノ)エチルフェニル]-1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-1-オキソイソキノリン



実施例65の化合物(46.0mg, 130  $\mu$ mol)のメタノール-N,N-ジメチルホルムアミド(3:1、4mL)溶液に、10%パラジウム-炭素(水分51.1%、5.00mg)を加え、水素気流(常圧)下、室温にて2時間攪拌した。セライトを用いて触媒を濾去し、溶媒を留去した。得られた残渣にアセトンを加え、結晶を濾取し、アセトンを用いて洗浄後、風乾することにより、淡褐色粉末の表題化合物を35.4mg得た。収率84%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.21(6H, s), 2.42(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.57(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 4.77(2H, s), 6.42(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 6.54(1H, d,  $J = 2.0\text{Hz}$ ), 6.65(1H, s), 6.84(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 6.95(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.28(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.71(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 9.10–10.10(1H, br), 10.80–11.30(1H, br).

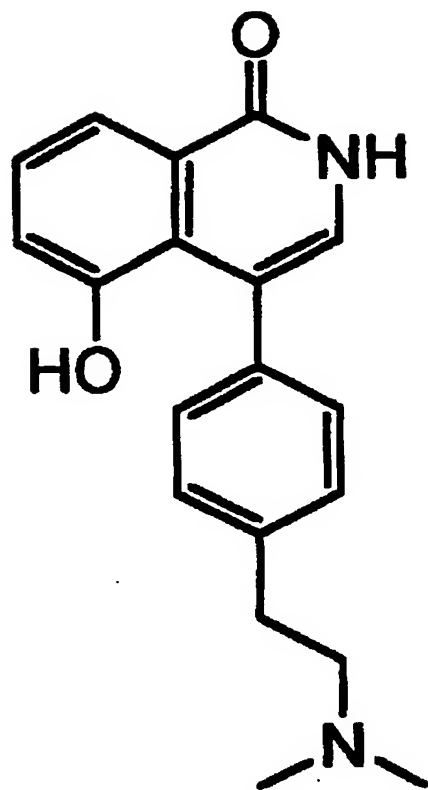
HR-MS ( $m/z$ ): 323.1647 (+1.4mmu).

【0120】

<実施例67> 1,2-ジヒドロ-4-[[4-(2-ジメチルアミノ)エチル]フェニル]-5-ヒ



## ドロキシ-1-オキソイソキノリン



工程1：参考例17の化合物(200mg, 501  $\mu$ mol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に、氷冷下、トリエチルアミン(100  $\mu$ L, 720  $\mu$ mol)およびメタンスルホニルクロリド(60.0  $\mu$ L, 780  $\mu$ mol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、2mol/Lジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液(5.00mL, 10.0mmol)およびヨウ化カリウム(83.2mg, 501  $\mu$ mol)を加え、封管中100℃にて7時間攪拌した。冷後、反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水を加え、炭酸ナトリウムを用いてpH 9とした。これをジクロロメタンにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をエタノール(20mL)に溶解し、1mol/L水酸化カリウム水溶液(5.00mL, 5.00mmol)を加え、1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水を加え、ジクロロメタンにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[酢酸エチル-メタノール=1:1]にて精製することにより、淡黄色粉末の4-[4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]フェ

ニル]-5-ヒドロキシ-1-メトキシイソキノリンを98.7mgを得た。収率61%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 2.34(6H, s), 2.59–2.63(2H, m), 2.83–2.88(2H, m), 4.15(3H, s), 7.07(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.36(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.41(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.47(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.72(1H, s), 7.93(1H, dd,  $J = 8.3, 1.0\text{Hz}$ ).

工程2: 4-[4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]フェニル]-5-ヒドロキシ-1-メトキシイソキノリン(91.3mg,  $283\mu\text{mol}$ )の酢酸(5mL)溶液に、47%臭化水素酸(0.5mL)および水(0.5mL)を加え、 $100^\circ\text{C}$ にて1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にてpH8とし、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ[酢酸エチル–メタノール=1:1]にて精製し、酢酸エチル、水にて順次洗浄後、風乾することにより、淡黄色粉末の表題化合物を37.2mg得た。収率43%。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.20(6H, s), 2.72(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.71(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.13(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.17(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.76–7.78(1H, m), 9.64(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$  : C, 72.94 ; H, 6.60 ; N, 8.95(%) .

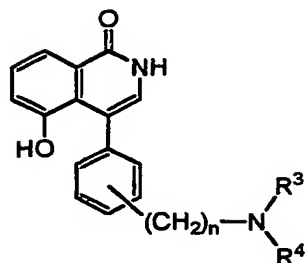
Found : C, 72.87 ; H, 6.49 ; N, 8.92(%) .

HR-FAB<sup>+</sup> ( $m/z$ ) : 309.1579 ( $-2.4\text{mmu}$ ) .

【0121】

<実施例68～92> 実施例67と同様の方法により、下記表15記載の化合物を得た。

【表 15】



実施例	position	n	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>
68	4	2	NPr <sub>2</sub>
69	4	2	N(Me)Pr
70	4	2	N(Me)pentyl
71	4	2	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
72	4	2	N(Me)CH <sub>2</sub> -cyclohexyl
73	4	2	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph
74	4	2	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe
75	4	2	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-3-OMe
76	4	2	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-NH <sub>2</sub>
77	4	2	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-NMe <sub>2</sub>
78	4	2	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -cyclohexenyl
79	4	2	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph
80	4	2	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph-4-OMe
81	4	2	1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl
82	4	2	4-Ph-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl
83	4	2	4-Bn-piperazin-1-yl
84	3	2	NMe <sub>2</sub>
85	3	2	NPr <sub>2</sub>
86	4	3	NMe <sub>2</sub>
87	4	3	NPr <sub>2</sub>
88	4	3	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
89	4	3	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-OMe
90	4	3	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph-4-NMe <sub>2</sub>
91	4	3	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph-4-OMe
92	4	3	4-Bn-piperazin-1-yl

## 【0122】

## 《実施例68の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 0.92(6H, brs), 1.30-1.90(4H, br), 2.80-3.30(4H, br), 6.70(1H, d, J = 5.9Hz), 7.03(1H, d, J = 7.8Hz), 7.22(4H, brs), 7.33(1H, t, J = 7.8Hz), 7.78(1H, d, J = 7.8Hz), 9.61(1H, s), 11.29(1H, d, J = 5.9Hz).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 365.2246 (+1.7mmu).

## 【0123】

## 《実施例69の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 0.85(3H, t, J = 7.3Hz), 1.39-1.48(2H, m), 2.22(3H, s), 2.32(2H, t, J = 7.3Hz), 2.52-2.56(2H, m), 2.69-2.73(2H, m), 6.71(

$^1\text{H}$ , d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 6.99(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 7.13(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.17(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.62(1H, brs), 11.26(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$  : C, 74.97 ; H, 7.19 ; N, 8.33(%) .

Found : C, 74.86 ; H, 7.24 ; N, 8.39(%) .

HR-FAB<sup>+</sup> ( $m/z$ ) : 337.1938 (+2.2mmu) .

【 0 1 2 4 】

《実施例70の化合物》

$^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0.87(3H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.23-1.32(4H, m), 1.39-1.46(2H, m), 2.23(3H, s), 2.36(2H, brs), 2.56(2H, brs), 2.72(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 6.71(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.13(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.17(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.76-7.78(1H, m), 9.62(1H, brs), 11.26(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 75.05 ; H, 7.78 ; N, 7.61(%) .

Found : C, 75.00 ; H, 7.84 ; N, 7.77(%) .

HR-FAB<sup>+</sup> ( $m/z$ ) : 365.2197 (-3.2mmu) .

【 0 1 2 5 】

《実施例71の化合物》

$^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.14(6H, s), 2.24(3H, s), 2.30-2.34(2H, m), 2.45-2.48(2H, m), 2.56-2.60(2H, m), 2.70-2.73(2H, m), 6.71(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 6.99(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.13(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.17(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.50-9.80(1H, br), 11.25(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 71.59 ; H, 7.48 ; N, 11.39(%) .

Found : C, 71.57 ; H, 7.50 ; N, 11.29(%) .

HR-MS ( $m/z$ ) : 365.2078 (-2.6mmu) .

【 0 1 2 6 】

《実施例72の化合物》

$^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0.70-1.00(2H, br), 1.10-1.30(4H, m), 1.50-1.80(6

H, m), 2.00–2.40(4H, br), 2.60–2.90(2H, br), 6.70(1H, d,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 7.10–7.25(4H, m), 7.32(1H, t,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 9.61(1H, s), 11.20–11.30(1H, m).

HR-FAB<sup>+</sup> ( $m/z$ ) : 391.2389 (+0.3mmu).

【0127】

《実施例73の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 2.20(3H, s), 2.59(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.79(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.55(2H, s), 6.71(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.98–7.00(1H, m), 7.11(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.16(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.22–7.33(6H, m), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.61(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 2/5H<sub>2</sub>O : C, 76.66 ; H, 6.38 ; N, 7.15(%).

Found : C, 76.73 ; H, 6.28 ; N, 7.10(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 384.1803 (–3.5mmu).

【0128】

《実施例74の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 2.20(3H, brs), 2.54–2.58(2H, m), 2.70–2.85(2H, m), 3.48(2H, brs), 3.73(3H, s), 6.71(1H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 6.87(2H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.11(2H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.16(2H, d,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.20(2H, d,  $J = 6.7\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.9\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 9.61(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 6.1\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 1/2H<sub>2</sub>O : C, 73.74 ; H, 6.43 ; N, 6.61(%).

Found : C, 73.52 ; H, 6.28 ; N, 6.50(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 414.1957 (+1.4mmu).

【0129】

《実施例75の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 2.22(3H, s), 2.57–2.61(2H, m), 2.77–2.81(2H, m), 3.52(2H, s), 3.72(3H, s), 6.72(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.79–6.81(1H, m), 6.85–6.87(2H, m), 6.99(1H, dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ ), 7.11(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.16(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.22(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.

76-7.78(1H, m), 9.61(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 1/6\text{H}_2\text{O}$ : C, 74.80; H, 6.36; N, 6.71(%).

Found: C, 74.81; H, 6.35; N, 6.75(%).

HR-MS ( $m/z$ ): 414.1977 (+3.3mmu).

【0130】

《実施例76の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.19(3H, brs), 2.76(2H, brs), 4.93(2H, brs), 6.50(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 6.71(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.93(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 6.98(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.09(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.16(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.61(1H, s), 11.25(1H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ : C, 74.49; H, 6.35; N, 10.42(%).

Found: C, 74.47; H, 6.37; N, 10.32(%).

HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ): 400.2002 (-2.3mmu).

【0131】

《実施例77の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.20(3H, brs), 2.78(2H, brs), 2.87(6H, s), 3.45(2H, s), 6.67(2H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 6.71(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.99(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.10(4H, d,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 7.16(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.62(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

HR-MS ( $m/z$ ): 427.2286 (+2.7mmu).

【0132】

《実施例78の化合物》

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.47-1.57(4H, m), 1.90-2.00(4H, m), 2.06(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.24(3H, s), 2.45(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.57(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.72(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 5.40(1H, s), 6.70(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.00(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.13(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.17(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.62(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 403.2401 (+1.6mmu).

【 0 1 3 3 】

《実施例79の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.32(3H, s), 2.63–2.73(8H, m), 6.71(1H, d, J = 5.4 Hz), 7.00(1H, d, J = 7.8Hz), 7.12–7.33(10H, m), 7.77(1H, d, J = 7.8Hz), 9.62(1H, s), 11.26(1H, d, J = 5.4Hz).

Anal. Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 1/5H<sub>2</sub>O : C, 77.66 ; H, 6.62 ; N, 6.97(%).

Found : C, 77.57 ; H, 6.65 ; N, 6.94(%).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 399.2053 (–2.0mmu).

【 0 1 3 4 】

《実施例80の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.74(8H, brs), 3.72(3H, s), 6.71(1H, d, J = 5.9Hz), 6.87(2H, d, J = 8.3Hz), 7.01(1H, d, J = 7.8Hz), 7.17–7.19(6H, m), 7.32(1H, t, J = 7.8Hz), 7.77(1H, dd, J = 7.8, 1.5Hz), 9.63(1H, s), 11.28(1H, d, J = 5.4Hz).

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 429.2146 (–3.2mmu).

【 0 1 3 5 】

《実施例81の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.70–2.77(4H, m), 2.82–2.88(4H, m), 3.66(2H, s), 6.72(1H, d, J = 5.9Hz), 6.99(1H, d, J = 6.8Hz), 7.07–7.13(4H, m), 7.18(4H, s), 7.31(1H, t, J = 7.8Hz), 7.77(1H, t, J = 6.8Hz), 9.63(1H, s), 11.26(1H, d, J = 5.4Hz).

Anal. Calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · 1/5H<sub>2</sub>O : C, 78.05 ; H, 6.15 ; N, 7.00(%).

Found : C, 78.03 ; H, 6.16 ; N, 6.86(%).

HR-MS (m/z) : 396.1801 (–3.7mmu).

【 0 1 3 6 】

《実施例82の化合物》

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, δ) : 2.65–2.69(2H, m), 2.74–2.77(2H, m), 2.80–2.84(2H, m), 3.19(2H, d, J = 2.4Hz), 6.19(1H, s), 6.72(1H, d, J = 5.9Hz), 6.99(

$^1\text{H}$ , d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.18(4H, s), 7.24(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.29–7.36(3H, m), 7.44(2H, d,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.63(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$  : C, 77.40 ; H, 6.34 ; N, 6.45(%).

Found : C, 77.42 ; H, 6.23 ; N, 6.54(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 422.1951 ( $-4.3\text{mmu}$ ).

#### 【0137】

##### 《実施例83の化合物》

$^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.20–2.50(8H, m), 2.73(2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.46(2H, s), 6.71(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.99(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.13(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.17(2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.22–7.34(6H, m), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.61(1H, s), 11.25(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$  : C, 75.73 ; H, 6.70 ; N, 9.46(%).

Found : C, 75.70 ; H, 6.74 ; N, 9.32(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 439.2274 ( $+1.5\text{mmu}$ ).

#### 【0138】

##### 《実施例84の化合物》

$^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.18(6H, s), 2.46(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 2.70(2H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 6.72(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 7.01(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 7.07–7.11(3H, m), 7.19(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.64(1H, brs), 11.26(1H, d,  $J = 4.9\text{Hz}$ ).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$  : C, 72.59 ; H, 6.63 ; N, 8.91(%).

Found : C, 72.70 ; H, 6.63 ; N, 8.83(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 308.1517 ( $-0.7\text{mmu}$ ).

#### 【0139】

##### 《実施例85の化合物》

$^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 0.85(6H, t,  $J = 7.3\text{Hz}$ ), 1.46(4H, brs), 2.67(8H, brs), 6.72(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 7.02(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.11–7.21(4H, m), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.78(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.60(1H, brs), 11.29(1H, b



rs).

HR-MS ( $m/z$ ) : 364.2132 (-1.9mmu).

【0140】

《実施例86の化合物》

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 1.67–1.75 (2H, m), 2.14 (6H, s), 2.24 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.59 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 6.71 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 6.99 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.0$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.31 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.0$  Hz), 9.62 (1H, s), 11.25 (1H, d,  $J = 4.9$  Hz).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/8\text{H}_2\text{O}$  : C, 73.99 ; H, 6.91 ; N, 8.63(%).

Found : C, 73.94 ; H, 6.99 ; N, 8.59(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 322.1707 (+2.6mmu).

【0141】

《実施例87の化合物》

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 0.86 (6H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.34–1.43 (4H, m), 1.65–1.73 (2H, m), 2.33 (4H, t,  $J = 7.3$  Hz), 2.41 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.59 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 6.71 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 7.00 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.31 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.76–7.78 (1H, m), 9.61 (1H, s), 11.25 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz).

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 4/5\text{H}_2\text{O}$  : C, 73.36 ; H, 8.11 ; N, 7.13(%).

Found : C, 73.10 ; H, 8.06 ; N, 7.00(%).

HR-MS ( $m/z$ ) : 378.2341 (+3.3mmu).

【0142】

《実施例88の化合物》

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ) : 1.67–1.75 (2H, m), 2.13 (6H, s), 2.16 (3H, s), 2.29–2.40 (6H, m), 2.59 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 6.71 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 6.99 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.11 (2H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.17 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.31 (1H, t,  $J = 7.8$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 9.63 (1H, brs), 11.25 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz).

Anal. Calcd. for  $C_{23}H_{29}N_3O_2 \cdot 1/4H_2O$ : C, 71.94; H, 7.74; N, 10.94(%).

Found: C, 71.98; H, 7.81; N, 10.95(%).

HR-MS (m/z): 379.2263 (+0.3mmu).

【0143】

《実施例89の化合物》

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.78(2H, brs), 2.13(3H, brs), 2.38(2H, brs), 2.60(2H, t,  $J = 7.8Hz$ ), 3.73(3H, s), 6.71(1H, d,  $J = 5.9Hz$ ), 6.89(2H, d,  $J = 8.8Hz$ ), 7.00(1H, d,  $J = 7.8Hz$ ), 7.10(2H, d,  $J = 8.3Hz$ ), 7.16(2H, d,  $J = 7.8Hz$ ), 7.22(2H, d,  $J = 8.3Hz$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8Hz$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8Hz$ ), 9.62(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 5.9Hz$ ).

Anal. Calcd. for  $C_{27}H_{28}N_2O_3 \cdot 11/10H_2O$ : C, 72.33; H, 6.79; N, 6.25(%).

Found: C, 72.29; H, 6.57; N, 6.33(%).

HR-MS (m/z): 428.2100 (+0.0mmu).

【0144】

《実施例90の化合物》

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.74–1.78(2H, m), 2.09(3H, s), 2.34(2H, t,  $J = 7.3Hz$ ), 2.59(2H, t,  $J = 7.3Hz$ ), 2.86(6H, s), 6.68(2H, d,  $J = 8.8Hz$ ), 6.71(1H, d,  $J = 4.4Hz$ ), 7.00(1H, d,  $J = 7.8Hz$ ), 7.08–7.11(4H, m), 7.15(2H, d,  $J = 7.8Hz$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8Hz$ ), 7.77(1H, d,  $J = 8.3Hz$ ), 9.61(1H, brs), 11.26(1H, brs).

Anal. Calcd. for  $C_{28}H_{31}N_3O_2 \cdot H_2O$ : C, 73.18; H, 7.24; N, 9.14(%).

Found: C, 73.35; H, 7.11; N, 8.88(%).

HR-MS (m/z): 441.2381 (–3.6mmu).

【0145】

《実施例91の化合物》

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.75(2H, brs), 2.33(3H, brs), 2.55–2.68(8H, m), 3.71(3H, s), 6.71(1H, d,  $J = 5.4Hz$ ), 6.85(2H, d,  $J = 8.8Hz$ ), 7.00(1H, d,  $J = 7.8Hz$ ), 7.10(2H, d,  $J = 8.8Hz$ ), 7.14–7.18(4H, m), 7.31(1H, t,  $J = 7.8Hz$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8Hz$ ), 9.60(1H, s), 11.26(1H, d,  $J = 5.4Hz$ ).

HR-MS (m/z) : 442.2234 (-2.3mmu).

【0146】

《実施例92の化合物》

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.69–1.76 (2H, m), 2.30 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 2.38 (8H, brs), 2.59 (2H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 3.45 (2H, s), 6.71 (1H, s), 6.99 (1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.10 (2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.16 (2H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.22–7.33 (6H, m), 7.77 (1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.59 (1H, brs), 11.24 (1H, brs).

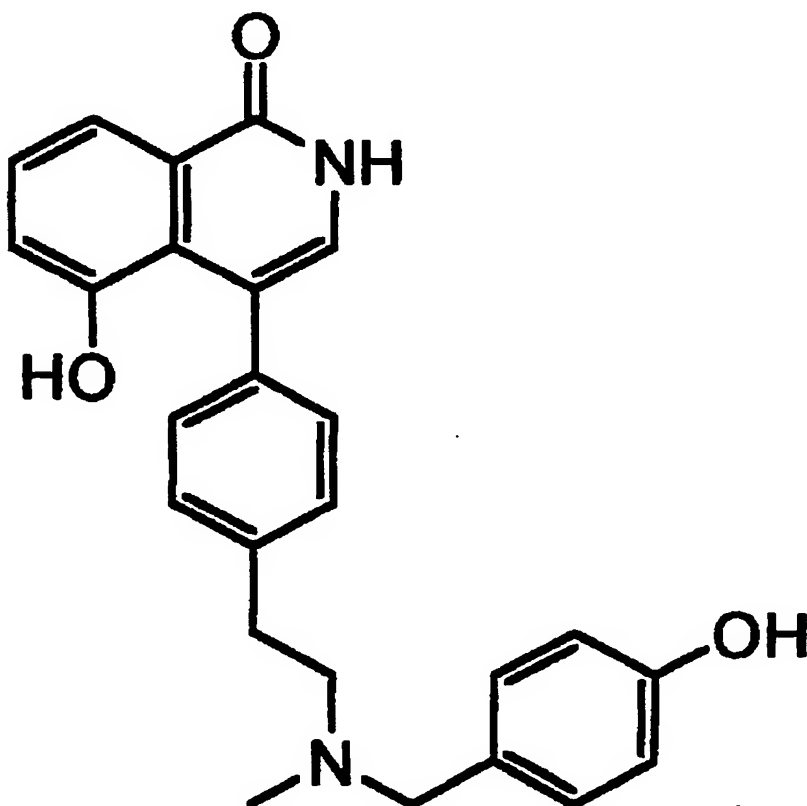
Anal. Calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$  : C, 75.79 ; H, 6.95 ; N, 9.14(%) .

Found : C, 75.75 ; H, 7.03 ; N, 9.09(%) .

HR-MS (m/z) : 453.2405 (-1.1mmu).

【0147】

<実施例93> 1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[2-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチル]アミノエチル]フェニル]-1-オキソイソキノリン



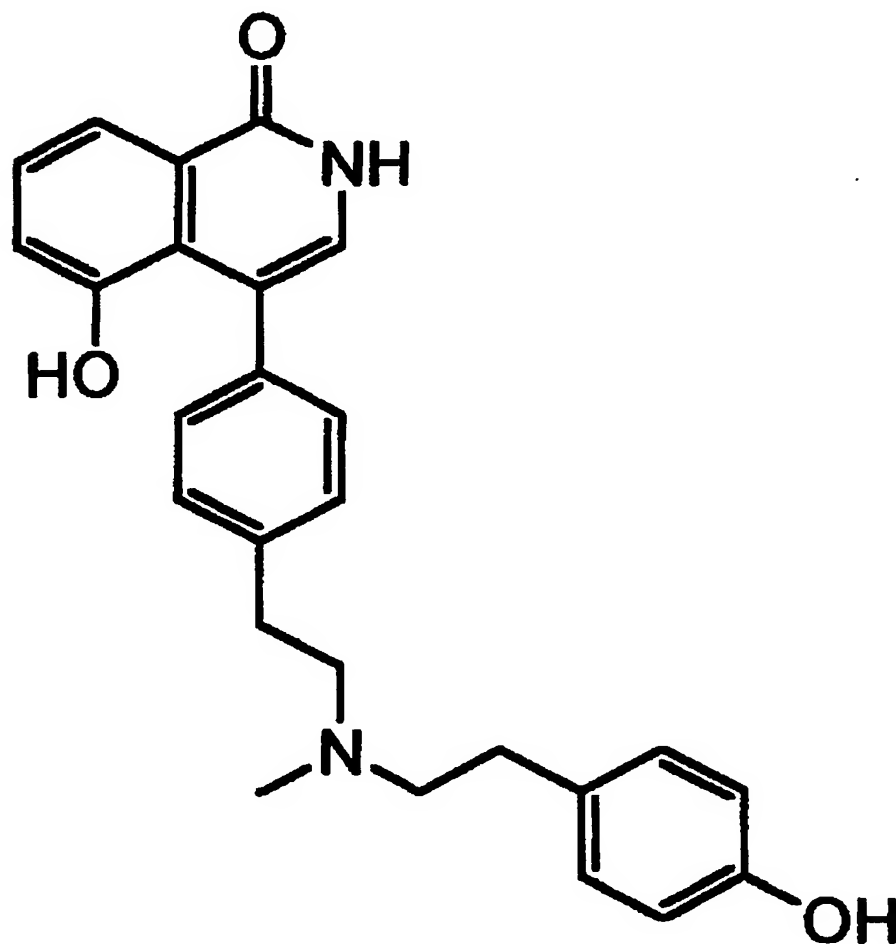
実施例74の化合物 (94.6mg, 228  $\mu\text{mol}$ ) を用い、実施例58と同様の方法により、淡褐色粉末の表題化合物を61.5mg得た。収率67%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.94(4H, brs), 6.71(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ), 6.81(2H, brs), 7.01(1H, d,  $J = 6.8\text{Hz}$ ), 7.16–7.21(6H, m), 7.32(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, dd,  $J = 7.8, 1.0\text{Hz}$ ), 9.62(1H, s), 11.29(1H, d,  $J = 5.9\text{Hz}$ ).

HR-FAB+ ( $m/z$ ) : 401.1826 ( $-3.9\text{mmu}$ ).

【0148】

<実施例94> 1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[2-[N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-N-メチル]アミノエチル]フェニル]-1-オキシイソキノリン



実施例80の化合物(129mg, 301  $\mu\text{mol}$ )を用い、実施例58と同様の方法により、淡褐色粉末の表題化合物を106mg得た。収率83%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 2.31(3H, brs), 2.60–2.73(8H, m), 6.66(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 6.71(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ), 6.99–7.02(3H, m), 7.13(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.17(2H, d,  $J = 8.3\text{Hz}$ ), 7.31(1H, t,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 7.77(1H, d,  $J = 7.8\text{Hz}$ ), 9.14(1H, s), 9.64(1H, brs), 11.26(1H, d,  $J = 5.4\text{Hz}$ ).

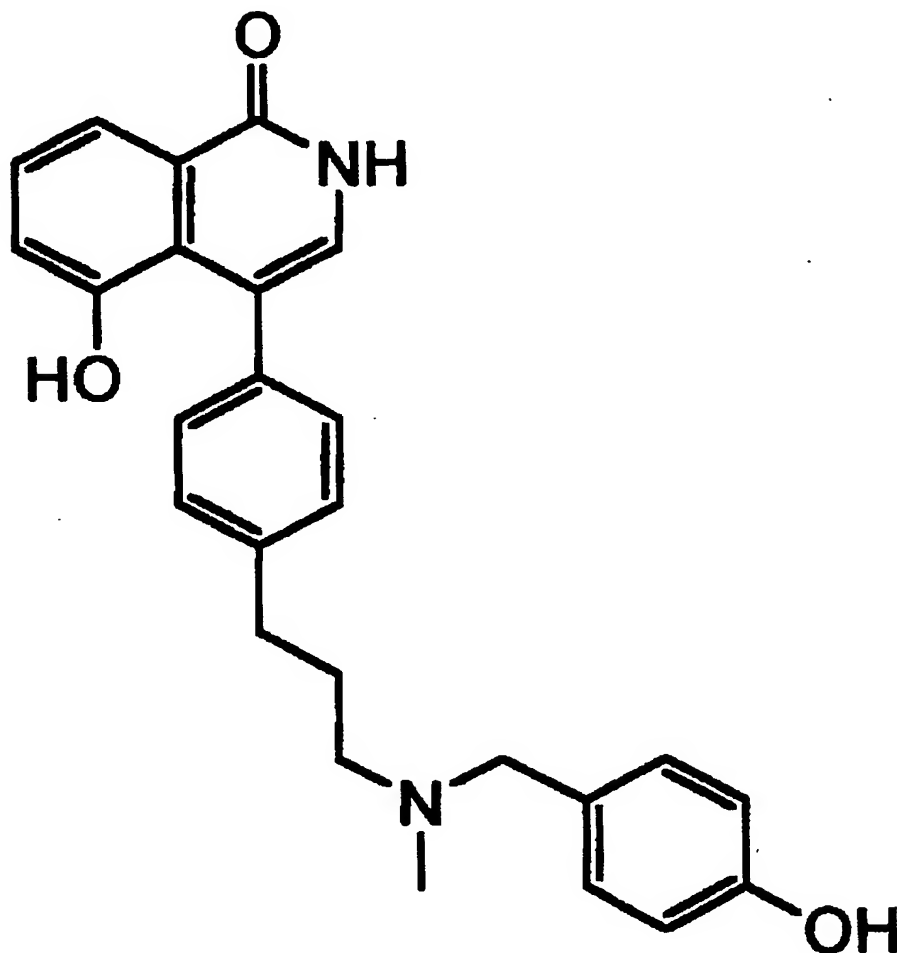
Anal. Calcd. for  $C_{26}H_{26}N_2O_3 \cdot 1/2H_2O$  : C, 73.74 ; H, 6.44 ; N, 6.61(%) .

Found : C, 73.55 ; H, 6.27 ; N, 6.62(%) .

HR-FAB<sup>+</sup> (m/z) : 415.2044 (+2.3mmu) .

【0149】

<実施例95> 1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[3-[N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-メチル]アミノプロピル]フェニル]-1-オキシソキノリン



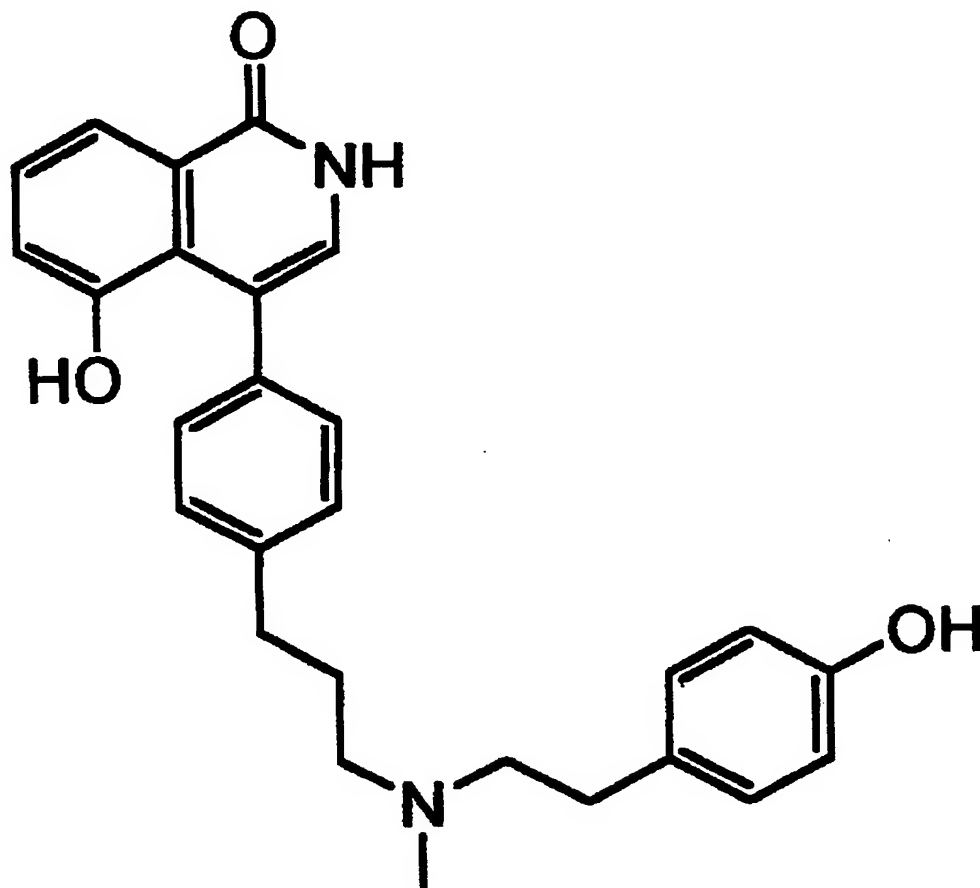
実施例89の化合物(231mg, 539  $\mu$ mol)を用い、実施例58と同様の方法により、無色粉末の表題化合物を175mg得た。収率78%。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ ) : 1.81(2H, brs), 2.13(3H, brs), 2.60(2H, t, J = 7.8Hz), 6.70–6.74(3H, m), 7.00(1H, d, J = 7.3Hz), 7.11–7.18(6H, m), 7.31(1H, t, J = 7.8Hz), 7.77(1H, d, J = 7.8Hz), 9.29(1H, brs), 9.60(1H, brs), 11.26(1H, d, J = 5.9Hz) .

HR-MS ( $m/z$ ) : 414.1945 (+0.1mmu).

【0150】

<実施例96> 1,2-ジヒドロ-5-ヒドロキシ-4-[4-[3-[N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-N-メチル]アミノプロピル]フェニル]-1-オキシイソキノリン



実施例91の化合物(361mg, 816  $\mu$ mol)を用い、実施例58と同様の方法により、淡黄色粉末の表題化合物を312mg得た。収率89%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.65–1.80(2H, m), 2.24(3H, brs), 2.33(2H, brs), 2.54–2.60(6H, m), 6.66(2H, d,  $J$  = 8.3Hz), 6.71(1H, d,  $J$  = 5.9Hz), 6.99(1H, d,  $J$  = 7.8Hz), 7.00(2H, d,  $J$  = 8.3Hz), 7.09(2H, d,  $J$  = 7.8Hz), 7.16(2H, d,  $J$  = 8.3Hz), 7.31(1H, t,  $J$  = 7.8Hz), 7.77(1H, dd,  $J$  = 7.8, 1.0Hz), 9.12(1H, brs), 9.66(1H, brs), 11.25(1H, d,  $J$  = 5.4Hz).

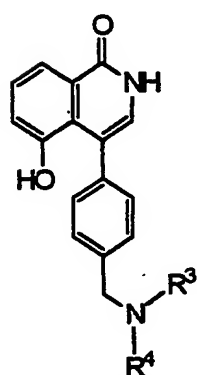
HR-FAB $^+$  ( $m/z$ ) : 428.2122 (+2.3mmu).

【0151】

# <試験例> PARP活性に対する阻害実験

PARP(Trevigen 4667-050-01)を50mmol/Lトリス-HCl(pH7.8)、100mmol/L KClおよび1mmol/Lジチオスレイトールより成る緩衝液にて35倍希釈して実験に用いた。117.6mmol/Lトリス-HCl(pH8.0)、11.8mmol/L MgCl<sub>2</sub>、5.9mMジチオスレイトールおよび0.4mmol/L NADより成る緩衝液76.5 $\mu$ L、[<sup>14</sup>C]NAD(NEN Life Science Products, Inc. NEC743、370kBq/mL) 2.5 $\mu$ L、活性化DNA(Trevigen 4667-50-06) 1 $\mu$ L、被験化合物または被験化合物溶剤10 $\mu$ Lおよび35倍希釈したPARP溶液10 $\mu$ Lをプラスチック試験管に入れ、よく混合した後、水浴中にて25℃に加温した。10分後、氷冷20%トリクロロ酢酸1mLの添加により反応を中止し、試験管を氷上に一夜静置した。吸引濾過により、沈殿をガラス繊維フィルター上に集め、5%トリクロロ酢酸で5回洗浄した。フィルター上の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。被験化合物非存在下における酵素活性を100%とし、これを50%に低下させる被験化合物の濃度(IC<sub>50</sub>値)を算出した

【表 1 6】



実施例	NR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>	IC <sub>50</sub> (nmol/L)
1	NMe <sub>2</sub>	30
12	N(Me)CH <sub>2</sub> Ph	54
19	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	41
21	N(Me)(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Ph	47
23	N(Me)CH <sub>2</sub> -cyclohexyl	126
32	pyrrolidin-1-yl	33
61	4-Ph-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl	20

本試験結果を表 1 6 に示した。この結果から、本発明の新規な4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体及びその塩は優れたPARP阻害活性を有することが確認された。

## 【0152】

### 【発明の効果】

上記のことから、本発明化合物は新規な4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体及びその塩であり、優れたPARP阻害活性を有する。

PARP阻害活性を有する本願化合物は、PARPの過剰な活性化に起因する疾患、例え

ば、種々の虚血性疾患（脳梗塞、心筋梗塞、急性腎不全等）、炎症性疾患（炎症性腸疾患、多発性脳硬化症、関節炎、慢性関節リュウマチ等）、神経変性疾患（アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病等）、糖尿病、敗血症性ショック、頭部外傷等の予防および／または治療剤として有用である。

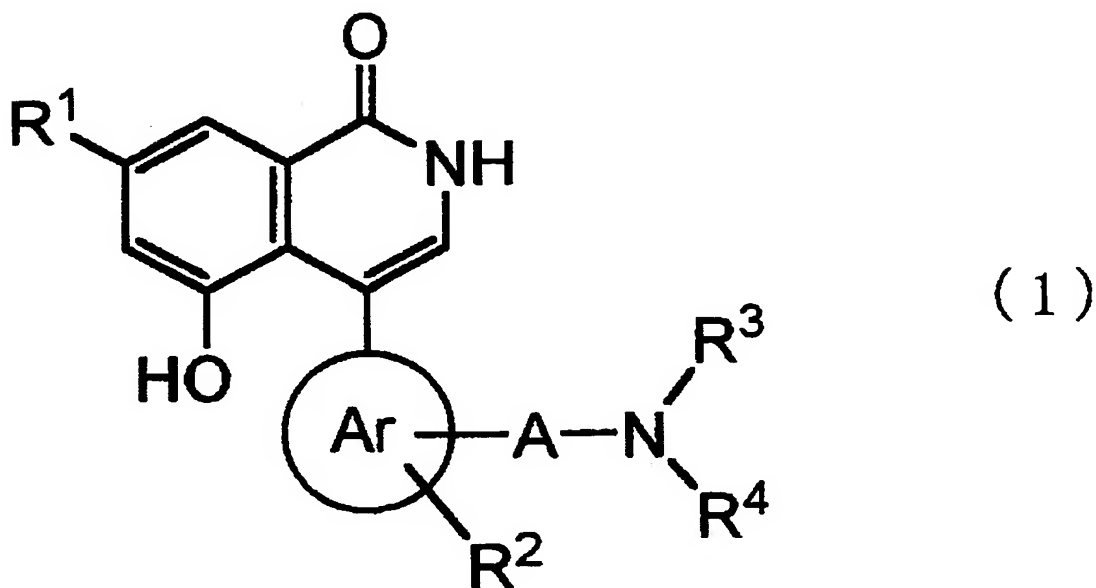


【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れたポリ(ADP-リボース)合成酵素阻害作用を有する4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩を提供する。

【解決手段】 一般式(1)



で表される4-置換アリール-5-ヒドロキシイソキノリノン誘導体とその薬理上許容される付加塩。

【選択図】 なし

特願 2002-214673

出願人履歴情報

識別番号

[000001395]

1. 変更年月日

1990年 8月27日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地

氏 名

杏林製薬株式会社